República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria, Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112018067775-2 B1

(22) Data do Depósito: 03/03/2017

(45) Data de Concessão: 15/02/2024

(54) Título: COMPOSTOS INIBIDORES DE MCL-1 INDOL SUBSTITUÍDOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO DITOS COMPOSTOS E USOS TERAPÊUTICOS DOS MESMOS

(51) Int.Cl.: C07D 209/30; A61K 31/404.

(30) Prioridade Unionista: 04/03/2016 US 62/304,124; 30/09/2016 US 62/402,903.

(73) Titular(es): VANDERBILT UNIVERSITY.

(72) Inventor(es): TAEKYU LEE; JAMES C. TARR; KYUOK JEON; JAMES M. SALOVICH; SUBRATA SHAW; NAGARATHANAM VEERASAMY; KWANGHO KIM; PLAMEN P. CHRISTOV; EDWARD T. OLEJNICZAK; BIN ZHAO; STEPHEN W. FESIK; ZHIGUO BIAN.

(86) Pedido PCT: PCT US2017020699 de 03/03/2017

(87) Publicação PCT: WO 2017/152076 de 08/09/2017

(85) Data do Início da Fase Nacional: 04/09/2018

(57) Resumo: A presente divulgação proporciona compostos que inibem a atividade de uma proteína de leucemia de célula mieloide 1 (Mcl-1) membro da família anti-apoptótica Bcl-2. A presente divulgação também proporciona composições farma-cêuticas, bem como métodos para usar compostos para tratar doenças e condições (por exemplo, câncer) caracterizadas pela sobre-expressão ou desregulação da pro-teína Mcl-1.

“COMPOSTOS INIBIDORES DE MCL-1 INDOL SUBSTITUÍDOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO DITOS COMPOSTOS E USOS TERAPÊUTICOS DOS MESMOS”

PEDIDOS RELACIONADOS

[001] O presente pedido reivindica o benefício em relação ao Pedido Provisório dos E.U.A. com o número de série 62/304,124, depositado em 4 de março, 2016, e ao Pedido Provisório dos E.U.A. com o número de série 62/402,903, depositado em 30 de setembro, 2016, cujos conteúdos completos são incorporados no presente documento por referência em sua totalidade.

DECLARAÇÃO RELATIVA À PESQUISA FEDERALMENTE PATROCINADA

[002] A presente invenção foi feita com o apoio do governo sob o Prêmio DP1OD006933/DP1CA174419, atribuído pelo National Institutes of Health; sob Contrato No. HHSN261200800001E, atribuído pelo Programa NCI Experimental Therapeutics (NExT); e sob a bolsa No. P50CA098131, atribuída pela bolsa NCI SPORE no câncer da mama. O governo detém certos direitos na invenção.

CAMPO TÉCNICO

[003] A presente divulgação se destina a compostos que inibem a atividade de uma proteína de leucemia de célula mieloide 1 (Mcl-1) membro da família anti-apoptótica Bcl-2, composições contendo os compostos, e métodos de tratamento de câncer envolvendo a proteína Mcl-1 sobre-expressa ou desregulada.

ANTECEDENTES

[004] A regulação anormal da apoptose é agora reconhecida por desempenhar um papel importante no desenvolvimento do câncer. A via da apoptose pode ser iniciada por vários estresses extracelulares e intracelulares, incluindo privação de fatores de crescimento, danos no DNA, indução de oncogene, e fármacos citotóxicos (Danial, N. N. e Korsmeyer, SJ. *Cell* (2004) 116, 205-219). O sinal de morte conduz à oligomerização das proteínas pró-apoptóticas Bax e Bak. Após a ativação,

essas permeabilizam a membrana mitocondrial externa e liberam fatores apoptogênicos no citoplasma. Esse processo é fortemente regulado por ambos os membros pró-apoptóticos (Bax, Bak, Bad, Bid, Bim, Bmf, NOXA, PUMA) e anti-apoptóticos (Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, Bcl2-A1, Mcl-1) da família das proteínas Bcl-2. Dados recentes sugerem que as proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas funcionam de modo a proteger a célula de agressões apoptóticas, principalmente ao impedirem a ruptura da integridade da membrana mitocondrial externa por ligação às proteínas pró-apoptóticas conforme descrito em Adams, J. M. e Cory S. *Oncogene* (2007) 26, 1324-1337; Willis, S. N. *et al*. *Science* (2007) 315,856-859. Uma vez que as células tumorais estão sob estresse, se acredita que alterações em suas vias de sinalização apoptótica sejam cruciais para a sobrevivência. Dados recentes implicam a apoptose subregulada no início do câncer. Pesquisas mostraram, por exemplo, que proteínas anti-apoptóticas são sobre-expressas em muitos tipos de células cancerígenas, conforme descrito em Beroukhim, R. *et al*. *Nature* (2010) 463, 899-905; Zhang J. Y., *Nature Reviews Drug Discovery*, (2002) 1, 101; Kirkin, V. *et al*. *Biochimica et Biophysica Acta* (2004) 1644, 229-249; e Amundson, S.A. *et al*. *Cancer Research* (2000) 60, 6101-6110. Essa desregulação resulta na sobrevivência de células que, de outro modo, teriam sofrido apoptose, tais como as células cancerígenas. Isso sugere que a neutralização da função de proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas pode oferecer uma estratégia eficaz para a eliminação das células cancerígenas. Além disso, a resistência à quimioterapia, que é uma das principais causas de falha do tratamento e de mau prognóstico em muitos tipos de câncer, pode ser causada pela sobrerregulação das proteínas anti-apoptóticas da família Bcl-2.

[005] Um importante membro anti-apoptótico da família Bcl-2 é a célula da leucemia mieloide-1 (Mcl-1). O Mcl-1 é um dos genes anti-apoptóticos mais frequentemente amplificados em cânceres humanos incluindo câncer da próstata, pulmão, pâncreas, mama, ovário e cervical, bem como melanoma, leucemia linfocítica

crônica de células B (B-CLL), *leucemia mieloide aguda (*AML) e *leucemia linfoblástica aguda* ALL) (Beroukhim *et al*. *Nature* (2010) 463, 899-905). Além disso, a sua sobre-expressão está implicada como um fator de resistência para múltiplas terapias, incluindo agentes de câncer de mama amplamente prescritos, tais como paclitaxel e vincristina, bem como Gemcitabina, uma opção de tratamento de primeira linha para o câncer do pâncreas (Wei *et al*. *Cancer Chemother Pharmacol* (2008) 62, 1055-1064 e Wertz *et al*. *Nature* (2011) 471, 110-114). Esses dados sugerem que a Mcl-1 é um alvo importante para uma vasta variedade de cânceres.

[006] Em muitos tipos de células cancerígenas, a sobrevivência das células cancerígenas é atribuída à desregulação da via apoptótica causada pela sobre-expressão de um ou mais membros da família da proteína Bcl-2 anti-apoptótica. Devido ao importante papel da família Bcl-2 de proteínas na regulação da apoptose tanto em células cancerosas como em não cancerosas, e na variabilidade intercelular da expressão da proteína da família Bcl-2, pode ser vantajoso ter um inibidor de molécula pequena que seletivamente vise e preferivelmente se ligue a um tipo ou um subconjunto de proteína(s) Bcl-2 anti-apoptótica(s). Um composto seletivo também pode conferir certas vantagens no contexto clínico, ao proporcionar flexibilidade para selecionar um regime de dosagem de modo a reduzir os efeitos tóxicos no alvo nas células normais.

[007] Uma vez que a proteína Mcl-1 é um importante membro da família Bcl-2 associado a várias doenças, existe uma necessidade de compostos que se liguem e que inibam a atividade da proteína Mcl-1

RESUMO

[008] Em algumas modalidades, a presente divulgação proporciona compostos, e composições farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, que são eficazes como inibidores de Mcl-1.

[009] Os compostos da presente divulgação, e as suas composições

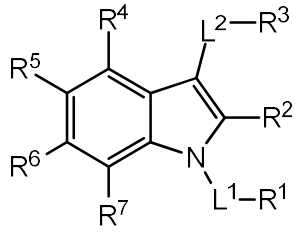
farmaceuticamente aceitáveis, são úteis para o tratamento de uma variedade de doenças, distúrbios ou condições associados a MCl-1. Tais doenças, distúrbios ou condições incluem aqueles descritos no presente documento.

[010] Os compostos proporcionados pela presente divulgação também são úteis para o estudo de Mcl-1 em fenômenos biológicos e patológicos e na avaliação comparativa de novos inibidores de Mcl-1 *in vitro* ou *in vivo*.

DESCRIÇÃO DETALHADA

a. Descrição Geral dos Compostos da Divulgação:

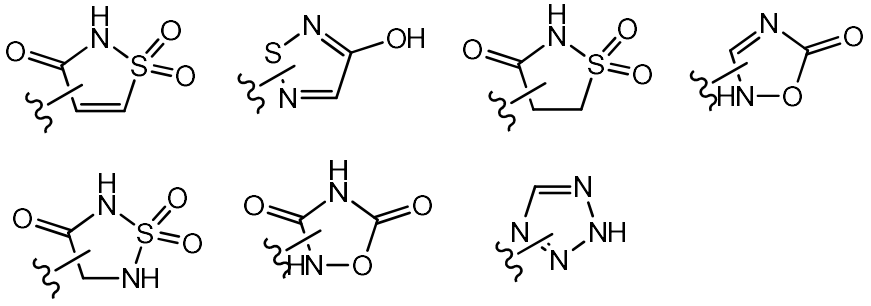
[011] Em um aspecto, a presente divulgação proporciona inibidores de Mcl-1. Em algumas modalidades, tais compostos incluem aqueles de fórmula (I):



(I)

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que: L^1 é selecionado de uma ligação covalente ou de uma cadeia de hidrocarboneto C_{1-6} linear ou ramificada opcionalmente substituída em que uma ou mais unidades de metileno são opcionalmente e independentemente substituídas por −Cy−; −Cy− é um anel bivalente opcionalmente substituído independentemente selecionado de fenileno, carbociclileno de 3-8 membros saturado ou parcialmente insaturado, heteroarileno de 5-6 membros tendo 1-4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, ou heterociclileno de 3-8 membros saturado ou parcialmente insaturado tendo 1-4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre; L^2 é uma cadeia de hidrocarboneto C_{3-6} bivalente linear ou ramificada opcionalmente substituída em que uma ou duas unidades de metileno de L^2 são opcionalmente e independentemente substituídas por -O−, -S−, ou −N(R')−, e em que dois substituintes de L^2 são opcionalmente considerados em

conjunto de modo a formar um anel bivalente opcionalmente substituído selecionado de carbociclileno de 3-8 membros saturado ou parcialmente insaturado ou heterociclileno de 3-8 membros saturado ou parcialmente insaturado tendo 1-4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre; cada R' é independentemente selecionado de hidrogênio ou C_{1-4} alquila opcionalmente substituída; R^1 é selecionado de hidrogênio, halogênio, R, −OR, −SR, −S(O)R, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-N(R)_2$, $-C(O)N(R)_2$, −C(O)R, −N(R)C(O)R, −N(R)C(O)OR, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)S(O)_2N(R)_2$, −C(O)OH, $-C(O)R^x$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)R^y$, ou $-S(O)_2R^y$; R^2 é selecionado de $-C(O)-L^3-R^z$, $-C(O)N(R)-L^3-R^z$, $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^3-R^z$, $-C(O)O-L^3-R^z$ ou $-C(O)S-L^3-R^z$; L^3 é selecionado de uma ligação covalente ou uma cadeia de hidrocarboneto C_{1-8} bivalente linear ou ramificada opcionalmente substituída em que uma ou mais unidades de metileno são opcionalmente e independentemente substituídas por −Cy−, −O−, −S−, −N(R)−, −N(R)C(O)−, $-N(R)S(O)_2-$, −C(O)−, −C(O)N(R)−, −S(O)−, $-S(O)_2-$, ou $-S(O)_2N(R)-$; R^z é selecionado de hidrogênio, −Cy−R, R, −OR, −SR, −S(O)R, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-N(R)_2$, $-C(O)N(R)_2$, −C(O)R, −N(R)C(O)R, −N(R)C(O)OR, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)S(O)_2N(R)_2$, −C(O)OH, $-C(O)R^x$, $-S(O)_2OH$, ou $-S(O)_2R^y$, ou é selecionado de:



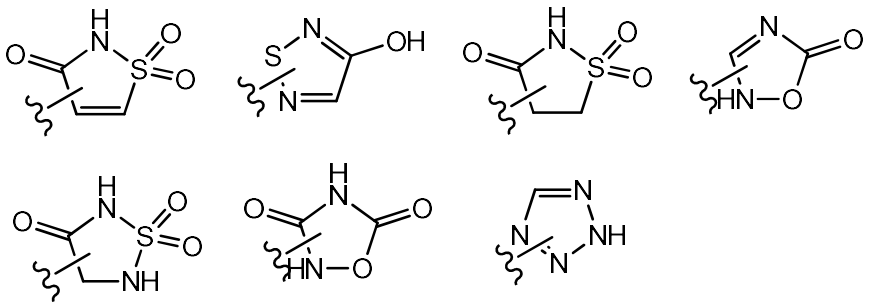
; R^x é selecionado de −C(O)OR, $-N(R)S(O)_2CF_3$, −N(R)C(O)R, −N(R)C(O)OR, $-N(R)C(O)N(R)_2$, ou $-N(R)S(O)_2R$; R^y é selecionado de $-N(R)C(O)CF_3$, −N(R)C(O)R, ou $-N(R)C(O)N(R)_2$; cada R é independentemente selecionado de hidrogênio ou de um grupo opcionalmente substituído selecionado de C_{1-12} alifático ou um anel selecionado de um anel carbocíclico de 3-10 membros saturado ou parcialmente

insaturado, fenila, um anel bicíclico de 6-10 membros saturado, parcialmente insaturado ou arila, um anel heterocíclico de 3-8 membros saturado ou parcialmente insaturado tendo 1-2 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, um anel heteroarila de 5-6 membros tendo 1-4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, um anel heterocíclico bicíclico de 7-10 membros saturado ou parcialmente insaturado tendo 1-5 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, um anel heteroarila bicíclico de 8-10 membros tendo 1-5 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre ou um anel heteroarila tricíclico de 12-15 membros tendo 1-5 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre; R^3 é um anel opcionalmente substituído selecionado de um anel carbocíclico monocíclico de 3-8 membros saturado ou parcialmente insaturado, fenila, um anel carbocíclico aromático bicíclico de 8-10 membros, um anel heterocíclico monocíclico de 3-8 membros saturado ou parcialmente insaturado tendo 1-2 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, um anel heteroaromático monocíclico de 5-6 membros tendo 1-4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, ou um anel heteroaromático bicíclico de 8-10 membros tendo 1-5 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre; cada um de R^4, R^5, e R^6 é independentemente selecionado de R, halogênio, −CN, $-NO_2$, $-C(O)OR'$, $-OR'$, $-SR'$, $-C(O)N(R')_2$ $-N(R')_2$, $-S(O)_2N(R')_2$, $-N(R')S(O)_2CF_3$, $-C(O)R'$, $-N(R')C(O)R'$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-N(R')C(O)OR'$, e $-N(R')S(O)_2R'$; R^7 é selecionado de hidrogênio, halogênio, −CN, $-NO_2$, $-C(O)OR$, $-OCF_3$, $-OR$, $-SR$, $-S(O)_2OR$, $-P(O)(OH)_2$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2CF_3$, $-C(O)N(R)S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)C(O)OR$, $-S(O)_2N(R)C(O)N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)N(R)S(O)_2CF_3$, $-N(R)C(O)R$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R)_2$, $-C(NR)N(R)_2$, $-N(R)C(NR)N(R)_2$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-N(R)C(O)OR$, ou $-N(R)S(O)_2R$, ou um grupo

opcionalmente substituído selecionado de alifálico C_{1-6} ou um anel selecionado de um anel carbocíclico de 3-8 membros saturado ou parcialmente insaturado, fenila, um anel heterocíclico de 3-8 membros saturado ou parcialmente insaturado tendo 1-2 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, um anel heteroarila de 5-6 membros tendo 1-4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, um anel bicíclico ou policíclico de 8-14 membros saturado, parcialmente insaturado ou arila, um anel heterocíclico bicíclico ou policíclico de 7-14 membros saturado ou parcialmente insaturado tendo 1-5 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, ou um anel heteroarila bicíclico ou policíclico de 8-14 membros tendo 1-5 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre; e opcionalmente R^1 e R^2, R^1 e R^7, R^4 e R^5, R^5 e R^6 e/ou R^6 e R^7 são considerados em conjunto com os seus átomos intervenientes de modo a formar um anel opcionalmente substituído selecionado de um anel carbocíclico de 3-8 membros saturado ou parcialmente insaturado, fenila, um anel heterocíclico de 3-8 membros saturado ou parcialmente insaturado tendo 1-4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, ou um anel heteroarila de 5-6 membros tendo 1-4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre.

[012] Noutras modalidades, são compostos de fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que L^1 é selecionado de uma ligação covalente ou de uma cadeia de hidrocarboneto C_{1-6} linear ou ramificada opcionalmente substituída em que uma ou mais unidades de metileno são opcionalmente e independentemente substituídas por −Cy−; −Cy− é um anel bivalente opcionalmente substituído independentemente selecionado de fenileno, carbociclileno de 3-8 membros saturado ou parcialmente insaturado, heteroarileno de 5-6 membros tendo 1-4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, ou heterociclileno de 3-8 membros saturado ou parcialmente insaturado tendo 1-4

heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre; L^2 é uma cadeia de hidrocarboneto C_{3-6} bivalente linear ou ramificada opcionalmente substituída em que uma ou duas unidades de metileno de L^2 são opcionalmente e independentemente substituídas por -O−, -S−, ou −N(R')−, e em que dois substituintes de L^2 são opcionalmente considerados em conjunto de modo a formar um anel bivalente opcionalmente substituído selecionado de carbociclileno de 3-8 membros saturado ou parcialmente insaturado ou heterociclileno de 3-8 membros saturado ou parcialmente insaturado tendo 1-4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre; cada R' é independentemente selecionado de hidrogênio ou C_{1-4} alquila opcionalmente substituída; R^1 é selecionado de hidrogênio, halogênio, R, −OR, −SR, −S(O)R, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-N(R)_2$, $-C(O)N(R)_2$, −C(O)R, −N(R)C(O)R, −N(R)C(O)OR, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)S(O)_2N(R)_2$, −C(O)OH, $-C(O)R^x$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)R^y$, ou $-S(O)_2R^y$; R^2 é selecionado de $-C(O)-L^3-R^z$, $-C(O)N(R)-L^3-R^z$, $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^3-R^z$, $-C(O)O-L^3-R^z$ ou $-C(O)S-L^3-R^z$; L^3 é selecionado de uma ligação covalente ou uma cadeia de hidrocarboneto C_{1-8} bivalente linear ou ramificada opcionalmente substituída em que uma ou mais unidades de metileno são opcionalmente e independentemente substituídas por −Cy−, −O−, −S−, −N(R)−, −N(R)C(O)−, $-N(R)S(O)_2-$, −C(O)−, −C(O)N(R)−, −S(O)−, $-S(O)_2-$, ou $-S(O)_2N(R)-$; R^z é selecionado de hidrogênio, −Cy−R, R, −OR, −SR, −S(O)R, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-N(R)_2$, $-C(O)N(R)_2$, −C(O)R, −N(R)C(O)R, −N(R)C(O)OR, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)S(O)_2N(R)_2$, −C(O)OH, $-C(O)R^x$, $-S(O)_2OH$, ou $-S(O)_2R^y$, ou é selecionado de:



; R^x é

selecionado de −C(O)OR, −N(R)S(O)$_2$CF$_3$, −N(R)C(O)R, −N(R)C(O)OR, −N(R)C(O)N(R)$_2$, ou −N(R)S(O)$_2$R; R^y é selecionado de −N(R)C(O)CF$_3$, −N(R)C(O)R, ou −N(R)C(O)N(R)$_2$; cada R é independentemente selecionado de hidrogênio ou de um grupo opcionalmente substituído selecionado de C$_{1-12}$ alifático ou um anel selecionado de um anel carbocíclico de 3-10 membros saturado ou parcialmente insaturado, fenila, um anel bicíclico de 6-10 membros saturado, parcialmente insaturado ou arila, um anel heterocíclico de 3-8 membros saturado ou parcialmente insaturado tendo 1-2 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, um anel heteroarila de 5-6 membros tendo 1-4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, um anel heterocíclico bicíclico de 7-10 membros saturado ou parcialmente insaturado tendo 1-5 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, um anel heteroarila bicíclico de 8-10 membros tendo 1-5 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre; R^3 é um anel opcionalmente substituído selecionado de um anel carbocíclico monocíclico de 3-8 membros saturado ou parcialmente insaturado, fenila, um anel carbocíclico aromático bicíclico de 8-10 membros, um anel heterocíclico monocíclico de 3-8 membros saturado ou parcialmente insaturado tendo 1-2 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, um anel heteroaromático monocíclico de 5-6 membros tendo 1-4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, ou um anel heteroaromático bicíclico de 8-10 membros tendo 1-5 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre; cada um de R^4, R^5, e R^6 é independentemente selecionado de R, halogênio, −CN, −NO$_2$, −C(O)OR', −OR', −SR', −C(O)N(R')$_2$ −N(R')$_2$, −S(O)$_2$N(R)$_2$, −N(R')S(O)$_2$CF$_3$, −C(O)R', −N(R')C(O)R', −S(O)R', −S(O)$_2$R', −N(R')C(O)OR', e −N(R')S(O)$_2$R'; R^7 é selecionado de hidrogênio, halogênio, −CN, −NO$_2$, −C(O)OR, −OCF$_3$, −OR, −SR, −S(O)$_2$OR, −P(O)(OH)$_2$, −C(O)N(R)$_2$, −N(R)$_2$,

$-S(O)_2N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2CF_3$, $-C(O)N(R)S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)C(O)OR$, $-S(O)_2N(R)C(O)N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)N(R)S(O)_2CF_3$, $-N(R)C(O)R$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R)_2$, $-C(NR)N(R)_2$, $-N(R)C(NR)N(R)_2$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-N(R)C(O)OR$, ou $-N(R)S(O)_2R$, ou um grupo opcionalmente substituído selecionado de alifálico C_{1-6} ou um anel selecionado de um anel carbocíclico de 3-8 membros saturado ou parcialmente insaturado, fenila, um anel heterocíclico de 3-8 membros saturado ou parcialmente insaturado tendo 1-2 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, um anel heteroarila de 5-6 membros tendo 1-4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, um anel bicíclico ou policíclico de 8-14 membros saturado, parcialmente insaturado ou arila, um anel heterocíclico bicíclico ou policíclico de 7-14 membros saturado ou parcialmente insaturado tendo 1-5 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, ou um anel heteroarila bicíclico ou policíclico de 8-14 membros tendo 1-5 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre; e opcionalmente R^1 e R^2, R^1 e R^7, R^4 e R^5, R^5 e R^6 e/ou R^6 e R^7 são considerados em conjunto com os seus átomos intervenientes de modo a formar um anel opcionalmente substituído selecionado de um anel carbocíclico de 3-8 membros saturado ou parcialmente insaturado, fenila, um anel heterocíclico de 3-8 membros saturado ou parcialmente insaturado tendo 1-4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, ou um anel heteroarila de 5-6 membros tendo 1-4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre.

2. Compostos e Definições:

[013] Os compostos da presente divulgação incluem os descritos geralmente acima, e são adicionalmente ilustrados pelas classes, subclasses e espécies divulgadas no presente documento. Tal como usado no presente documento, as seguintes definições devem ser aplicadas, salvo indicação em contrário. Para os

propósitos da presente divulgação, os elementos químicos são identificados de acordo com a Tabela Periódica dos Elementos, versão CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75.ª Ed. Adicionalmente, os princípios gerais da química orgânica são descritos em "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, e "March's Advanced Organic Chemistry", 5.ª Ed., Ed.: Smith, M.B. e March, J., John Wiley & Sons, Nova Iorque: 2001, cujo conteúdo é incorporado na sua totalidade no presente documento por referência.

[014] O termo "alifático" ou "grupo alifático", tal como usado no presente documento, significa uma cadeia de hidrocarboneto substituída ou não substituída de cadeia linear (isto é, não ramificada) ou ramificada que está completamente saturada ou que contém uma ou mais unidades de insaturação, ou um hidrocarboneto monocíclico ou hidrocarboneto bicíclico ou policíclico que está completamente saturado ou que contém uma ou mais unidades de insaturação, mas que não é aromático (também referido no presente documento como "carbociclo", "cicloalifático" ou "cicloalquila"), que tem um único ponto de ligação ao resto da molécula. Salvo indicação em contrário, os grupos alifáticos contêm 1-6 átomos de carbono alifático. Em algumas modalidades, os grupos alifáticos contêm 1-5 átomos de carbono alifático. Em outras modalidades, os grupos alifáticos contêm 1-4 átomos de carbono alifático. Ainda em outras modalidades, os grupos alifáticos contêm 1-3 átomos de carbono alifático, e ainda em outras modalidades, os grupos alifáticos contêm 1-2 átomos de carbono alifático. Em algumas modalidades, "cicloalifático" (ou "carbociclo" ou "cicloalquila") se refere a um hidrocarboneto monocíclico C_3-C_6 que é completamente saturado ou que contém uma ou mais unidades de insaturação, mas que não é aromático, que possui um único ponto de ligação ao resto da molécula. Grupos alifáticos adequados incluem, mas não estão limitados a grupos alquila, alquenila, alquinila lineares ou ramificados, substituídos ou não substituídos e seus híbridos tais como (cicloalquil)alquila, (cicloalquenil)alquila ou (cicloalquil)alquenila.

[015] O termo "alquila inferior" se refere a um grupo alquila C_{1-4} linear ou ramificada. Grupos alquila inferiores exemplificativos são metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila e terc-butila.

[016] O termo "haloalquila inferior" se refere a um grupo alquila C_{1-4} linear ou ramificado que é substituído com um ou mais átomos de halogênio.

[017] O termo "heteroátomo" significa um ou mais de oxigênio, enxofre, nitrogênio, fósforo ou silício (incluindo, qualquer forma oxidada de nitrogênio, enxofre, fósforo ou silício; a forma quaternizada de qualquer nitrogênio básico; ou um nitrogênio substituível de um anel heterocíclico, por exemplo N (como em 3,4-di-hidro-2*H*-pirrolila), NH (como em pirrolidinila) ou NR + (como em pirrolidinila N-substituída)).

[018] O termo "insaturado", tal como usado no presente documento, significa que uma porção possui uma ou mais unidades de insaturação.

[019] Tal como usado no presente documento, o termo "cadeia de hidrocarboneto bivalente C_{1-8} (ou C_{1-6}) saturada ou insaturada, linear ou ramificada", se refere a cadeias bivalentes de alquileno, alquenileno e alquinileno que são lineares ou ramificadas conforme definido no presente documento.

[020] O termo "alquileno" se refere a um grupo alquila bivalente. Uma "cadeia alquileno" é um grupo polimetileno, isto é, $–(CH_2)n–$, em que n é um número inteiro positivo, preferencialmente de 1 a 6, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2, ou de 2 a 3. Uma cadeia alquileno substituída é um grupo polimetileno no qual um ou mais átomos de hidrogênio metileno são substituídos por um substituinte. Os substituintes adequados incluem aqueles abaixo descritos para um grupo alifático substituído.

[021] O termo "alquenileno" se refere a um grupo alquenila bivalente. Uma cadeia alquenileno substituída é um grupo polimetileno contendo pelo menos uma ligação dupla no qual um ou mais átomos de hidrogênio são substituídos por um substituinte. Os substituintes adequados incluem aqueles abaixo descritos para um grupo alifático substituído.

[022] O termo "halogênio" significa F, Cl, Br ou I.

[023] O termo "arila" usado sozinho ou como parte de uma porção maior tal como em "aralquila", "aralcóxi" ou "ariloxialquila" se refere a sistemas de anel monocíclico ou bicíclico tendo um total de cinco a catorze membros do anel, em que pelo menos um anel no sistema é aromático e em que cada anel no sistema contém 3 a 7 membros do anel. O termo "arila" pode ser usado indistintamente com o termo "anel arila". Em certas modalidades da presente divulgação, "arila" se refere a um sistema de anel aromático que inclui, mas não se limita a fenila, naftila, antracila e semelhantes, que podem ser opcionalmente substituídas. Também incluído no escopo do termo "arila", tal como é usado no presente documento, está um grupo em que um anel aromático é fundido a um ou mais anéis não aromáticos, tais como indanila, ftalimidila, naftilimidila, fenantridinila, ou tetra-hidronaftila, e semelhantes.

[024] Os termos "heteroarila" e "heteroar-", usados isoladamente ou como parte de uma porção maior, por exemplo, "heteroaralquila" ou "heteroaralcóxi", se referem a grupos tendo 5 a 10 átomos no anel, ou 5 a 15 átomos no anel, preferencialmente 5, 6 ou 9 átomos no anel; tendo 6, 10 ou 14 elétrons π partilhados em uma matriz cíclica; e tendo, além dos átomos de carbono, de um a cinco heteroátomos. Os grupos heteroarila incluem, sem limitação, tienila, furanila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, tiazolila, isotiazolila, tiadiazolila, piridila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, indolizinila, purinila, naftiridinila e pteridinila. Os termos "heteroarila" e "heteroar-", conforme usados no presente documento, também incluem grupos nos quais um anel heteroaromático é fundido com um ou mais anéis arila, cicloalifático, ou heterocíclico, onde o radical ou o ponto de ligação está no anel heteroaromático. Exemplos não limitativos incluem indolila, isoindolila, benzotienila, benzofuranila, dibenzofuranila, indazolila, benzimidazolila, benzotiazolila, quinolila, isoquinolila, cinolinila, ftalazinila, quinazolinila, quinoxalinila, 4H-quinolizinila, carbazolila, acridinila, fenazinila,

fenotiazinila, fenoxazinila, tetra-hidroquinolinila, tetra-hidroisoquinolinila, pirido[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona, 3,4-di-hidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]indol, 3,4-di-hidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]indol-1-ona, 1,2,3,4-tetra-hidropirazino[1,2-a]indol e 3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona. Um grupo heteroarila pode ser mono, bicíclico ou tricíclico. O termo "heteroarila" pode ser usado indistintamente com os termos "anel heteroarila", "grupo heteroarila" ou "heteroaromático", qualquer um dos desses termos inclui anéis que são opcionalmente substituídos. O termo "heteroaralquila" se refere a um grupo alquila substituído por uma heteroarila, em que as porções alquila e heteroarila são independentemente substituídas.

[025] Tal como usado no presente documento, os termos "heterociclo", "heterociclila", "radical heterocíclico" e "anel heterocíclico" são usados indistintamente e se referem a uma porção heterocíclica monocíclica estável de 5-7 membros ou heterocíclica bicíclica de 7-10 membros que ou é saturada ou parcialmente insaturada, e tendo, além dos átomos de carbono, um ou mais, preferencialmente um a quatro, heteroátomos. Quando usado em referência a um átomo do anel de um heterociclo, o termo "nitrogênio" inclui um nitrogênio substituído. Como um exemplo, em um anel saturado ou parcialmente insaturado tendo 1-3 heteroátomos selecionados de oxigênio, enxofre ou nitrogênio, o nitrogênio pode ser N (tal como em 3,4-di-hidro-2H-pirrolila), NH (tal como em pirrolidinila), ou +NR (tal como em pirrolidinila N-substituída).

[026] Um anel heterocíclico pode ser ligado ao seu grupo pendente em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que resulte em uma estrutura estável e qualquer um dos átomos do anel pode ser opcionalmente substituído. Exemplos de tais radicais heterocíclicos saturados ou parcialmente insaturados incluem, sem limitação, tetra-hidrofuranila, tetra-hidrotiofenilpirrolidinila, piperidinila, pirrolinila, tetra-hidroquinolinila, tetra-hidroisoquinolinila, deca-hidroquinolinila, oxazolidinila, piperazinila, dioxanila, dioxolanila, diazepinila, oxazepinila, tiazepinila, morfolinila e

quinuclidinila. Os termos "heterociclo", "heterociclila", "anel heterocíclico", "grupo heterocíclico", "porção heterocíclica" e "radical heterocíclico" são usados no presente documento indiferentemente, e também incluem grupos os quais um anel heterocíclico é fundido a um ou mais anéis arila, heteroarila, ou cicloalifálico, tais como indolinila, 3H-indolila, cromanila, fenantridinila, ou tetra-hidroquinolinila, onde o radical ou ponto de ligação está no anel heterociclila. Um grupo heterocíclico pode ser mono ou bicíclico. O termo "heterociclilalquila" se refere a um grupo alquila substituído por uma heterociclila, em que as porções alquila e heterociclila estão independentemente substituídas.

[027] Tal como usado no presente documento, o termo "parcialmente insaturado" se refere a uma porção de anel que inclui pelo menos uma ligação dupla ou tripla. O termo "parcialmente insaturado" pretende abranger anéis tendo múltiplos locais de insaturação, mas não pretende incluir porções arila ou heteroarila, conforme definido no presente documento.

[028] Conforme descrito no presente documento, os compostos da divulgação podem conter porções "opcionalmente substituídas". Em geral, o termo "substituído", quer seja precedido pelo termo "opcionalmente", ou não, significa que um, ou mais hidrogênios da porção designada são substituídos por um substituinte adequado. Salvo indicação em contrário, um grupo "opcionalmente substituído" pode ter um substituinte adequado em cada posição substituível do grupo, e quando mais do que uma posição em uma dada estrutura pode ser substituída com mais do que um substituinte selecionado de um grupo especificado, o substituinte pode ser igual ou diferente em todas as posições. Combinações de substituintes previstos pela presente divulgação são, de preferência, aquelas que resultam na formação de compostos estáveis ou quimicamente viáveis. O termo "estável", tal como usado no presente documento, se refere a compostos que não são substancialmente alterados quando submetidos a condições para permitir a sua produção, detecção e, em certas

modalidades, a sua recuperação, purificação e uso para um, ou mais das finalidades divulgadas no presente documento.

[029] Os substituintes monovalentes adequados em um átomo de carbono substituível de um grupo "opcionalmente substituído" são independentemente halogênio; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, que pode ser substituído por R°; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ que pode ser substituído por R°; −CH=CHPh, que pode ser substituído por R°; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-piridila que pode ser substituída por R°; $-NO_2$; −CN; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR-$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-S(O)_2N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; $-SiR^\circ_3$; −(C1−4 alquileno linear ou ramificado)O−N(R°)$_2$; ou −(C1−4 alquileno linear ou ramificado)C(O)O−N(R°)$_2$, em que cada R° pode ser substituído conforme definido abaixo e é independentemente hidrogênio, um grupo opcionalmente substituído selecionado de C_{1-12} alifático, ou um anel selecionado de um anel carbocíclico de 3-10 membros saturado, ou parcialmente insaturado, fenila, um anel bicíclico de 6-10 membros saturado, parcialmente insaturado, ou arila, um anel heterocíclico de 3-8 membros saturado, ou parcialmente insaturado tendo 1-2 heteroátomos independentemente selecionado de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, um anel heteroarila de 5-6 membros tendo 1-4 heteroátomos

independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, um anel heterocíclico bicíclico de 7-10 membros saturado, ou parcialmente insaturado tendo 1-5 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, ou um anel heteroarila bicíclico de 8-10 membros tendo 1-5 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, ou $-CH_2-$(anel heteroarila de 5-6 membros), ou, apesar da definição acima, duas ocorrências independentes de R°, consideradas em conjunto com o(s) seu(s) átomo(s) interveniente(s), formam um anel mono, ou bicíclico de 3−12 membros saturado, parcialmente insaturado, ou arila tendo 0−4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, que pode ser substituído conforme definido abaixo.

[030] Os substituintes monovalentes adequados em R° (ou o anel formado considerando duas ocorrências independentes de R° em conjunto com os seus átomos intervenientes) são independentemente halogênio, $-(CH_2)_{0-2}R^{\bullet}$, $-(haloR^{\bullet})$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^{\bullet})_2$; $-O(haloR^{\bullet})$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}SR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}S(O)R^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}S(O)_2R^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}NR^{\bullet}_2$, $-NO_2$, $-SiR^{\bullet}_3$, $-OSiR^{\bullet}_3$, $-C(O)SR^{\bullet}$, $-(C_{1-4}$ alquileno linear ou ramificado)$C(O)OR^{\bullet}$, ou $-SSR^{\bullet}$ em que cada $R^{\bullet}$ é não substituído, ou onde precedido por "halo" é substituído por um, ou mais halogênios, e é independentemente selecionado de um C_{1-12} alifático, ou de um anel selecionado de um anel carbocíclico de 3-10 membros saturado, ou parcialmente insaturado, fenila, um anel bicíclico de 6-10 membros saturado, parcialmente insaturado, ou arila, um anel heterocíclico de 3-8 membros saturado, ou parcialmente insaturado tendo 1-2 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, um anel heteroarila de 5-6 membros tendo 1-4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, um anel heterocíclico bicíclico de 7-

10 membros saturado, ou parcialmente insaturado tendo 1-5 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, ou um anel heteroarila bicíclico de 8-10 membros tendo 1-5 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, $–CH_2Ph$, ou $–O(CH_2)_{0–1}Ph$. Substituintes divalentes adequados em um átomo de carbono saturado de R° incluem =O e =S.

[031] Os substituintes divalentes adequados em um átomo de carbono adequado de um grupo "opcionalmente substituído" incluem os seguintes: =O, =S, $=NNR^*_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $–O(C(R^*_2))_{2–3}O–$, ou $–S(C(R^*_2))_{2–3}S–$, em que cada ocorrência independente de R^* é selecionada de hidrogênio, $C_{1–6}$ alifático, o qual pode ser substituído conforme definido abaixo, ou um anel de 5-6 membros saturado, parcialmente insaturado, ou arila, não substituído, tendo 0-4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre. Os substituintes divalentes adequados que estão ligados a carbonos substituíveis vicinais de um grupo "opcionalmente substituído" incluem: $–O(CR^*_2)_{2–3}O–$, em que cada ocorrência independente de R^* é selecionada de hidrogênio, $C_{1–6}$alifático, o qual pode ser substituído conforme definido abaixo, ou um anel de 5-6 membros saturado, parcialmente insaturado, ou arila não substituído tendo 0-4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre.

[032] Os substituintes adequados no grupo alifático de R^* incluem halogênio, $–R^\bullet$, -(halo$R^\bullet$), –OH, $–OR^\bullet$, –O(halo$R^\bullet$), –CN, $–C(O)R^\bullet$, –C(O)OH, $–C(O)OR^\bullet$, $–C(O)NR^\bullet_2$, $–SR^\bullet$, $–S(O)R^\bullet$, $–S(O)_2R^\bullet$, $–NH_2$, $–NHR^\bullet$, $–NR^\bullet_2$, ou $–NO_2$, em que cada $R^\bullet$ é não substituído, ou onde precedido por "halo" é substituído apenas por um, ou mais halogênios, e é independentemente $C_{1–4}$ alifático, $–CH_2Ph$, $–O(CH_2)_{0–1}Ph$, ou um anel de 5–6 membros saturado, parcialmente insaturado, ou arila tendo 0-4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre.

[033] Os substituintes adequados em um nitrogênio substituível de um grupo

"opcionalmente substituído" incluem $–R^{\dagger}$, $–NR^{\dagger}_2$, $–C(O)R^{\dagger}$, $–C(O)OR^{\dagger}$, $–C(O)C(O)R^{\dagger}$, $–C(O)CH_2C(O)R^{\dagger}$, $–S(O)_2R^{\dagger}$, $–S(O)_2NR^{\dagger}_2$, $–C(S)NR^{\dagger}_2$, $–C(NH)NR^{\dagger}_2$, $–C(NR^{\dagger})NR^{\dagger}_2$, ou $–N(R^{\dagger})S(O)_2R^{\dagger}$; em que cada $R^{\dagger}$ é independentemente hidrogênio, $C_{1–6}$ alifático que pode ser substituído conforme definido abaixo, -OPh não substituído, ou um anel de 5-6 membros saturado, parcialmente insaturado, ou arila não substituído tendo 0-4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, ou, apesar da definição acima, duas ocorrências independentes de $R^{\dagger}$, consideradas em conjunto com o(s) seu(s) átomo(s) interveniente(s), formam um anel mono, ou bicíclico de 3–12 membros não saturado, parcialmente insaturado, ou arila tendo 0–4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre.

[034] Os substituintes adequados no grupo alifático de R^{*} incluem halogênio, $–R^{\bullet}$, -(halo$R^{\bullet}$), –OH, $–OR^{\bullet}$, –O(halo$R^{\bullet}$), –CN, –C(O)OH, $–C(O)OR^{\bullet}$, $–C(O)NR^{\bullet}_2$, $–SR^{\bullet}$, $–S(O)R^{\bullet}$, $–S(O)_2R^{\bullet}$, $–NH_2$, $–NHR^{\bullet}$, $–NR^{\bullet}_2$, ou $–NO_2$, em que cada $R^{\bullet}$ é não substituído, ou onde precedido por "halo" é substituído apenas por um, ou mais halogênios, e é independentemente $C_{1–4}$ alifático, $–CH_2Ph$, $–O(CH_2)_{0–1}Ph$, ou um anel de 5–6 membros saturado, parcialmente insaturado, ou arila tendo 0-4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre.

[035] Tal como usado no presente documento, o termo "sal farmaceuticamente aceitável" se refere aqueles sais que são, dentro do escopo do julgamento médico sólido, adequados para uso em contato com os tecidos de humanos e animais inferiores sem toxicidade indevida, irritação, resposta alérgica e similares e são proporcionais a uma relação risco/benefício razoável. Os sais farmaceuticamente aceitáveis são bem conhecidos na técnica. Por exemplo, S. M. Berge *et al*., descreve sais farmaceuticamente aceitáveis em detalhe em J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1–19, incorporado no presente documento a título de referência. Os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da presente divulgação incluem aqueles derivados de ácidos e bases inorgânicos e orgânicos

adequados. Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis de adição ácida não tóxicos são sais de um grupo amino formado com ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromórico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico e ácido percíclico, ou com ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, ou ácido malônico, ou usando outros modos usados na técnica, tais como permuta iônica. Outros sais farmaceuticamente aceitáveis incluem os sais de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenossulfonato, benzoato, bissulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanossulfonato, formato, fumarato, gluco-heptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato hexanoato, hidroiodeto, 2-hidroxi-etanossulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanossulfonato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartarato, tiocianato, p-toluenossulfonato, undecanoato, valerato e semelhantes.

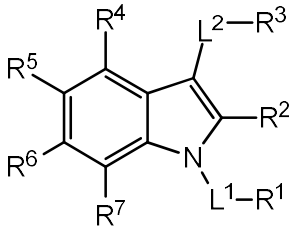
[036] Os sais derivados de bases apropriadas incluem sais de metais alcalinos, metais alcalinoterrosos, amônio e $N^+(C_{1-4}\text{alquila})_4$. Os sais de metais alcalinos, ou alcalinoterrosos representativos incluem sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio e semelhantes. Sais farmaceuticamente aceitáveis adicionais incluem, quando apropriado, cátions não tóxicos de amônio, amônio quaternário e amina formados usando contra-iónes tais como halogeneto, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquila inferior e sulfonato de arila.

[037] Salvo indicação em contrário, as estruturas representadas no presente documento também pretendem incluir todas as formas isoméricas (por exemplo, enantioméricas, diastereoméricas e geométricas (ou conformacionais)) da estrutura; por exemplo, as configurações R e S para cada centro assimétrico, os isômeros de ligação dupla Z e E e os isômeros conformacionais Z e E. Desse modo, isómeros

estereoquímicos únicos bem como misturas enantioméricas, diastereoméricas e geométricas (ou conformacionais) dos presentes compostos estão dentro do escopo da divulgação. Salvo indicação em contrário, todas as formas tautoméricas dos compostos da divulgação estão dentro do escopo da divulgação. Adicionalmente, salvo indicação em contrário, as estruturas descritas no presente documento também pretendem incluir compostos que diferem apenas na presença de um, ou mais átomos isotopicamente enriquecidos. Por exemplo, compostos tendo as estruturas presentes incluindo a substituição de hidrogênio por deutério, ou trítério, ou a substituição de um carbono por um carbono enriquecido em 13C, ou 14C estão dentro do escopo da presente divulgação. Tais compostos são úteis, por exemplo, como ferramentas analíticas, como sondas em ensaios biológicos, ou como agentes terapêuticos de acordo com a presente divulgação.

3. Descrição de modalidades exemplificativas:

[038] Em um aspecto, é divulgado um composto de fórmula (I):

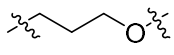


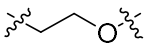
(I)

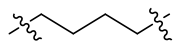
ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, L^1, e L^2 são conforme definidos acima.

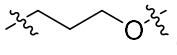
[039] Em certas modalidades, R^2 é selecionado de $-C(O)-L^3-R^z$, $-C(O)N(R)-L^3-R^z$, $-C(O)N(R)-C(R)_2-L^3-R^z$, ou $-C(O)S-L^3-R^z$.

[040] Em certas modalidades, L^2 é selecionado de:



; 

; e  .

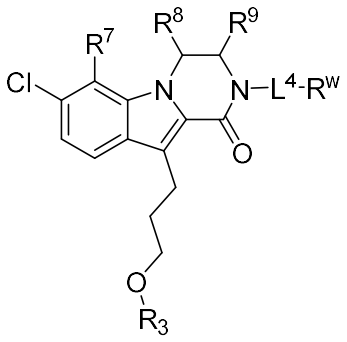
[041] Em certas modalidades, L^2 é 

.

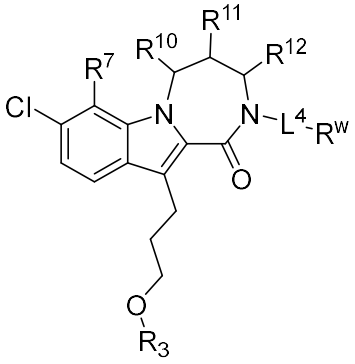
[042] Em certas modalidades, R^4 é hidrogênio; R^5 é hidrogênio; e R^6 é halogênio, C_1-C_6-haloalquila, ou ciclopropila.

[043] Em certas modalidades, R^6 é cloro.

[044] Em certas modalidades, o composto de fórmula (I) tem fórmula (I-a) ou (I-b):

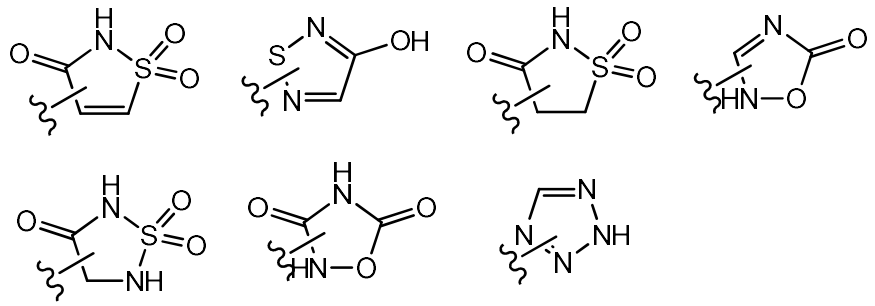


(I-a); ou



(I-b);

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que: L^4 é independentemente selecionado de uma ligação covalente ou de uma cadeia de hidrocarboneto C_{1-8} linear ou ramificada opcionalmente substituída em que uma ou mais unidades de metileno são opcionalmente e independentemente substituídas por –Cy'−, −O−, −S−, −N(R)−, −N(R)C(O)−, −N(R)S(O)$_2$−, −C(O)−, −C(O)N(R)−, −S(O)−, −S(O)$_2$−, ou −S(O)$_2$N(R)−; −Cy'− é um anel bivalente opcionalmente substituído independentemente selecionado de fenileno, carbociclileno de 3-8 membros saturado ou parcialmente insaturado, heteroarileno de 5-6 membros tendo 1-4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, heterociclileno de 3-8 membros saturado ou parcialmente insaturado tendo 1-4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, um arileno ou heteroarileno bicíclico de 8-10 membros tendo 1-4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, ou um heterociclileno de 8-10 membros saturado ou parcialmente insaturado tendo 1-4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre; R^w é selecionado de hidrogênio, −Cy'−R, R, −OR, −SR, −S(O)R, −S(O)$_2$R, −S(O)$_2$N(R)$_2$, −N(R)$_2$, −C(O)N(R)$_2$, −C(O)R, −N(R)C(O)R, −N(R)C(O)OR, −N(R)C(O)N(R)$_2$, −N(R)S(O)$_2$R, −N(R)S(O)$_2$N(R)$_2$, −C(O)OH, −C(O)OR, −C(O)R^x, −S(O)$_2$OH, ou −S(O)$_2$$R^y$, ou é selecionado de:

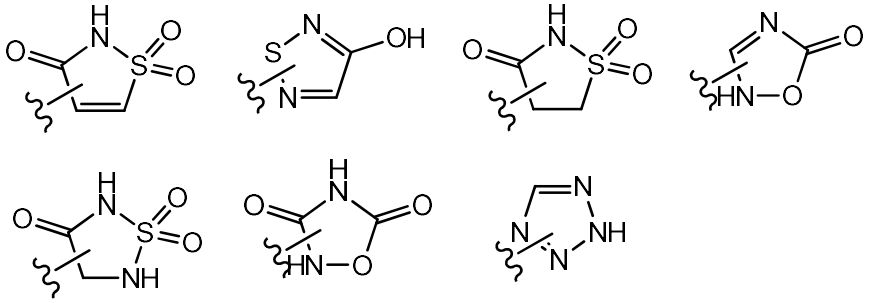


; R^x é selecionado de −C(O)OR, −N(R)S(O)$_2$CF$_3$, −N(R)C(O)R, −N(R)C(O)OR, −N(R)C(O)N(R)$_2$, ou −N(R)S(O)$_2$R; R^y é selecionado de −N(R)C(O)CF$_3$, −N(R)C(O)R, ou −N(R)C(O)N(R)$_2$; cada R é independentemente selecionado de hidrogênio ou de um grupo opcionalmente substituído selecionado de C$_{1-12}$ alifático ou um anel selecionado de um anel carbocíclico de 3-10 membros saturado ou parcialmente insaturado, fenila, um anel bicíclico de 6-10 membros saturado, parcialmente insaturado ou arila, um anel heterocíclico de 3-8 membros saturado ou parcialmente insaturado tendo 1-2 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, um anel heteroarila de 5-6 membros tendo 1-4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, um anel heterocíclico bicíclico de 7-10 membros saturado ou parcialmente insaturado tendo 1-5 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, ou um anel heteroarila bicíclico de 8-10 membros tendo 1-5 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre; cada um de R^5, R^6, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, e R^{12} é independentemente selecionado de R, halogênio, −CN, −NO$_2$, −C(O)OR', −OR', −SR', −C(O)N(R')$_2$ −N(R')$_2$, −S(O)$_2$N(R)$_2$, −N(R')S(O)$_2$CF$_3$, −C(O)R', −N(R')C(O)R', −S(O)R', −S(O)$_2$R', −N(R')C(O)OR', e −N(R')S(O)$_2$R'; cada R' é independentemente selecionado de hidrogênio ou C$_{1-4}$ alquila opcionalmente substituída; e R^7 é selecionado de hidrogênio, halogênio, −CN, −NO$_2$, −C(O)OR, −OCF$_3$, −OR, −SR, −S(O)$_2$OR, −P(O)(OH)$_2$, −C(O)N(R)$_2$, −N(R)$_2$, −S(O)$_2$N(R)$_2$, −N(R)S(O)$_2$CF$_3$, −C(O)N(R)S(O)$_2$R, −S(O)$_2$N(R)C(O)OR, −S(O)$_2$N(R)C(O)N(R)$_2$, −C(O)R, −C(O)N(R)S(O)$_2$CF$_3$, −N(R)C(O)R, −OC(O)R, −OC(O)N(R)$_2$, −C(NR)N(R)$_2$, −N(R)C(NR)N(R)$_2$, −S(O)R, −S(O)$_2$R, −N(R)C(O)OR, ou −N(R)S(O)$_2$R, ou um grupo

opcionalmente substituído selecionado de C_{1-6} alifático ou um anel selecionado de um anel carbocíclico de 3-8 membros saturado ou parcialmente insaturado, fenila, um anel heterocíclico de 3-8 membros saturado, ou parcialmente insaturado tendo 1-2 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, um anel heteroarila de 5-6 membros tendo 1-4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, um anel bicíclico ou policíclico de 8-14 membros saturado, parcialmente insaturado ou arila, um anel heterocíclico bicíclico ou policíclico de 7-14 membros saturado ou parcialmente insaturado tendo 1-5 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, ou um anel heteroarila bicíclico ou policíclico de 8-14 membros tendo 1-5 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre.

[045] Em certas modalidade, de fórmula (I-a) ou (I-b), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, L^4 é independentemente selecionado de uma ligação covalente ou de uma cadeia de hidrocarboneto C_{1-8} linear ou ramificada opcionalmente substituída em que uma ou mais unidades de metileno são opcionalmente e independentemente substituídas por –Cy'−, −O−, −S−, −N(R)−, −N(R)C(O)−, −N(R)$S(O)_2$−, −C(O)−, −C(O)N(R)−, −S(O)−, −$S(O)_2$−, ou −$S(O)_2$N(R)−; −Cy'− é um anel bivalente opcionalmente substituído independentemente selecionado de fenileno, carbociclileno de 3-8 membros saturado ou parcialmente insaturado, heteroarileno de 5-6 membros tendo 1-4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, heterociclileno de 3-8 membros saturado ou parcialmente insaturado tendo 1-4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, um arileno ou heteroarileno bicíclico de 8-10 membros tendo 1-4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, ou um heterociclileno de 8-10 membros saturado ou parcialmente insaturado tendo 1-4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre; R^w é

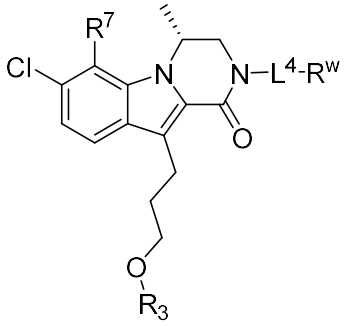
selecionado de hidrogênio, R, −Cy'−R, −OR, −SR, −S(O)R, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-N(R)_2$, $-C(O)N(R)_2$, −C(O)R, −N(R)C(O)R, −N(R)C(O)OR, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)S(O)_2N(R)_2$, −C(O)OH, −C(O)OR, $-C(O)R^x$, $-S(O)_2OH$, ou $-S(O)_2R^y$, ou é selecionado de:



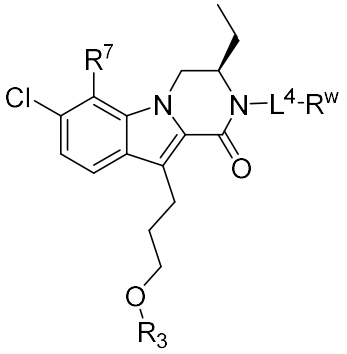
; R^x é selecionado de −C(O)OR, $-N(R)S(O)_2CF_3$, −N(R)C(O)R, −N(R)C(O)OR, $-N(R)C(O)N(R)_2$, ou $-N(R)S(O)_2R$; R^y é selecionado de $-N(R)C(O)CF_3$, −N(R)C(O)R, ou $-N(R)C(O)N(R)_2$; cada R é independentemente selecionado de hidrogênio ou de um grupo opcionalmente substituído selecionado de C_{1-12} alifático ou um anel selecionado de um anel carbocíclico de 3-10 membros saturado ou parcialmente insaturado, fenila, um anel bicíclico de 6-10 membros saturado, parcialmente insaturado ou arila, um anel heterocíclico de 3-8 membros saturado ou parcialmente insaturado tendo 1-2 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, um anel heteroarila de 5-6 membros tendo 1-4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, um anel heterocíclico bicíclico de 7-10 membros saturado ou parcialmente insaturado tendo 1-5 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, um anel heteroarila bicíclico de 8-10 membros tendo 1-5 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre ou um anel heteroarila tricíclico de 12-15 membros tendo 1-5 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre; cada um de R^5, R^6, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, e R^{12} é independentemente selecionado de R, halogênio, −CN, $-NO_2$, −C(O)OR', −OR', −SR', $-C(O)N(R')_2$ $-N(R')_2$, $-S(O)_2N(R')_2$, $-N(R')S(O)_2CF_3$, −C(O)R', −N(R')C(O)R', −S(O)R', $-S(O)_2R'$, −N(R')C(O)OR', e $-N(R')S(O)_2R'$; cada R' é

independentemente selecionado de hidrogênio ou C_{1-4} alquila opcionalmente substituída; e R^7 é selecionado de hidrogênio, halogênio, −CN, $-NO_2$, −C(O)OR, $-OCF_3$, −OR, −SR, $-S(O)_2OR$, $-P(O)(OH)_2$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2CF_3$, $-C(O)N(R)S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)C(O)OR$, $-S(O)_2N(R)C(O)N(R)_2$, −C(O)R, $-C(O)N(R)S(O)_2CF_3$, −N(R)C(O)R, −OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, $-C(NR)N(R)_2$, $-N(R)C(NR)N(R)_2$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, −N(R)C(O)OR, ou $-N(R)S(O)_2R$, ou um grupo opcionalmente substituído selecionado de C_{1-6} alifático ou um anel selecionado de um anel carbocíclico de 3-8 membros saturado ou parcialmente insaturado, fenila, um anel heterocíclico de 3-8 membros saturado, ou parcialmente insaturado tendo 1-2 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, um anel heteroarila de 5-6 membros tendo 1-4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, um anel bicíclico ou policíclico de 8-14 membros saturado, parcialmente insaturado ou arila, um anel heterocíclico bicíclico ou policíclico de 7-14 membros saturado ou parcialmente insaturado tendo 1-5 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, ou um anel heteroarila bicíclico ou policíclico de 8-14 membros tendo 1-5 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre.

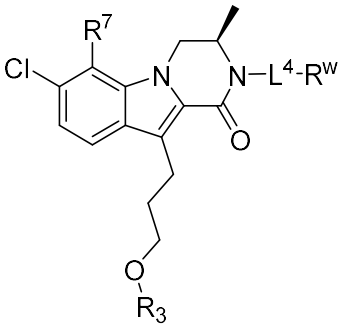
[046] Em certas modalidades, o composto de fórmula (I) tem fórmula:



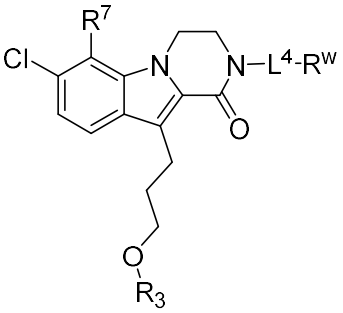
(I-a-1);



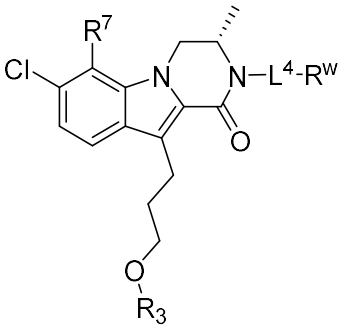
(I-a-2);



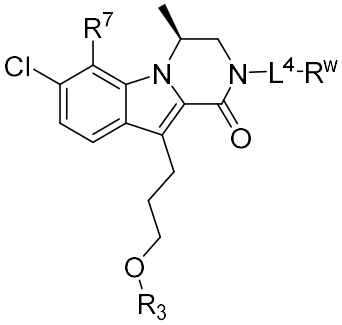
(I-a-3);



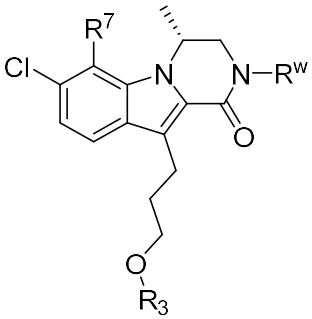
(I-a-4);



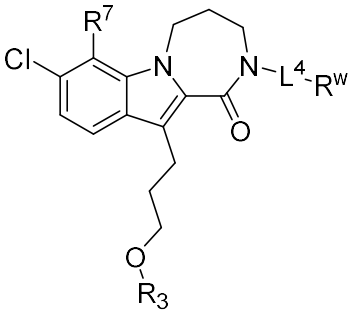
(I-a-5);



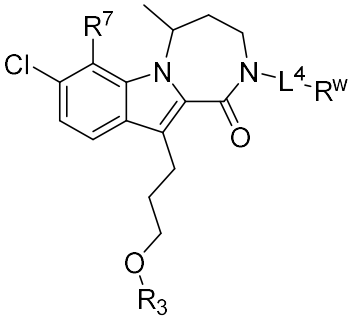
(I-a-6);



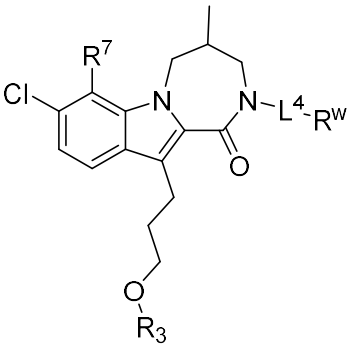
(I-a-7);



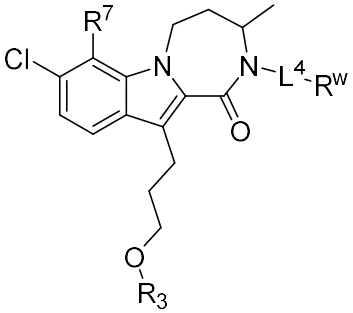
(I-b-1);



(I-b-2);



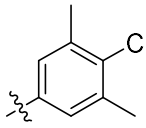
(I-b-3); ou

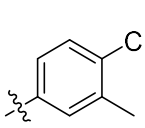


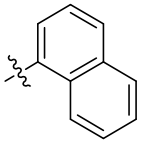
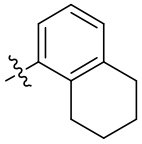
(I-b-4).

[047] Em certas modalidades, a fórmula(I-a-1) é a fórmula (I-a-7).

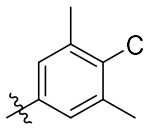
[048] Em certas modalidades, R^3 é selecionado de:

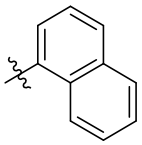


; 

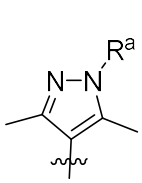
; 
; e 
.

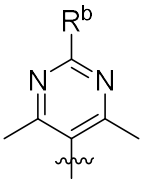
[049] Em certas modalidades, R^3 é selecionado de

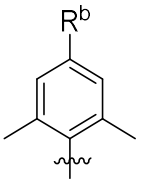


; e 
.

[050] Em certas modalidades, R^7 é um grupo opcionalmente substituído selecionado de fenila e um anel heteroarila de 5-6 membros tendo 1-4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio. Substituintes exemplificativos opcionais incluem, mas não estão limitados a, halogênio, oxo (=O), =S, ciano, nitro, fluoroalquila, alcoxifluoroalquila, fluoroalcóxi, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, haloalcóxi, heteroalquila, cicloalquila, cicloalquenila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquilalquila, cicloalquenilalquila, heteroarilalquila, arilalquila, heterociclilalquila, hidróxi, hidroxialquila, alcóxi, alquiltio, alcoxialquila, alquileno, arilóxi, ariltio, fenóxi, benzilóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, aminoalquila, arilamino, diarilamino, sulfonilamino, sulfinilamino, sulfonila, alquilsulfonila, arilsulfonila, aminossulfonila, sulfinila, -COOH, cetona, alcoxicarbonila, ariloxicarbonila, amida, carbamato, acila, ácido borônico, e éster borônico.

[051] Em certas modalidades, R^7 é 

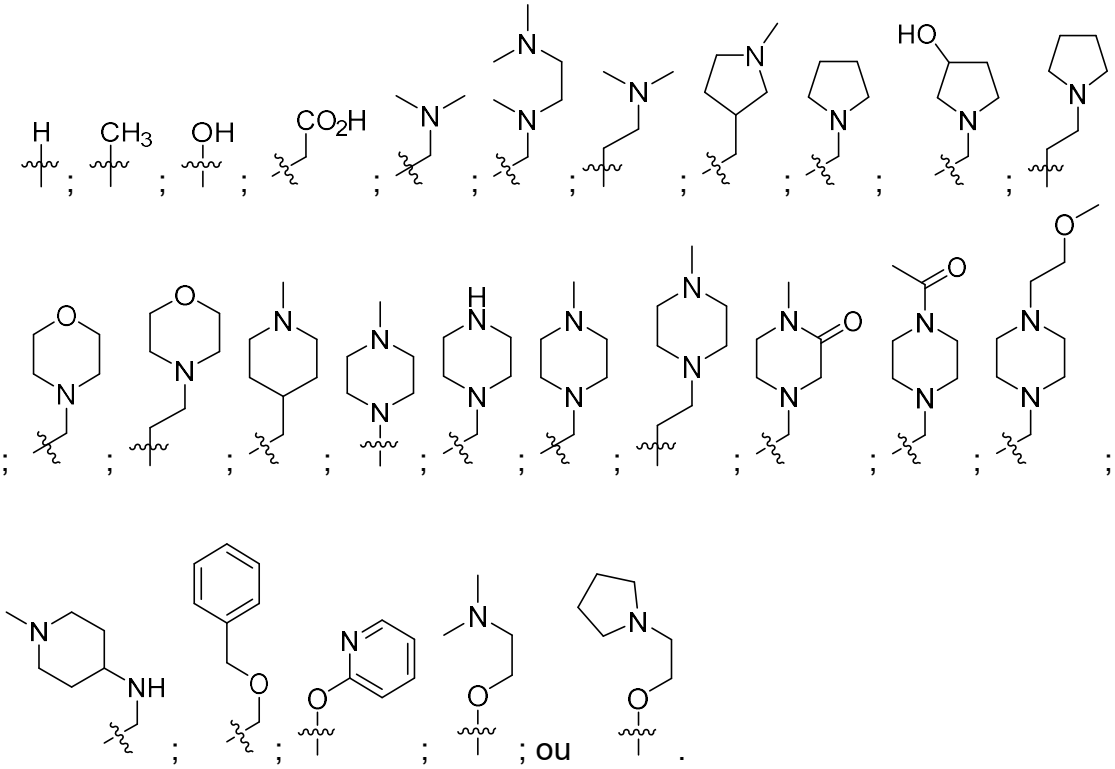
; 

; ou 

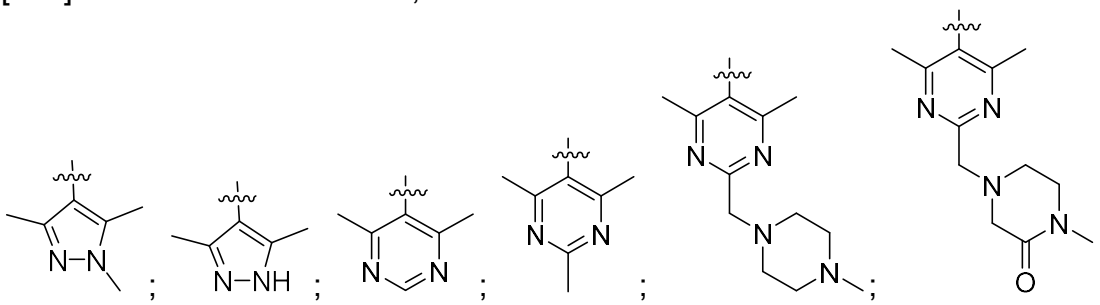
; e R^a e R^b são cada um independentemente hidrogênio, hidroxila, alquila, heteroalquila, heterociclila, ou heterociclilalquila, em que as referidas alquila, heteroalquila, heterociclila, e heterociclilalquila são independentemente substituídas por 0, 1, 2, 3, 4, ou 5 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, oxo (=O), =S, ciano, nitro, fluoroalquila, alcoxifluoroalquila, fluoroalcóxi, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, haloalcóxi, heteroalquila, cicloalquila,

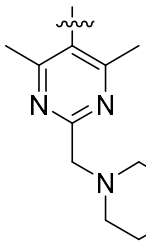
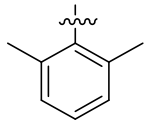
cicloalquenila, arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquilalquila, cicloalquenilalquila, heteroarilalquila, arilalquila, heterociclilalquila, hidróxi, hidroxialquila, alcóxi, alquiltio, alcoxialquila, alquileno, arilóxi, ariltio, fenóxi, benzilóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, aminoalquila, arilamino, diarilamino, sulfonilamino, sulfinilamino, sulfonila, alquilsulfonila, arilsulfonila, aminossulfonila, sulfinila, -COOH, cetona, alcoxicarbonila, ariloxicarbonila, amida, carbamato, acila, ácido borônico, e éster borônico.

[052] Em certas modalidades, R^a e R^b são selecionados de:

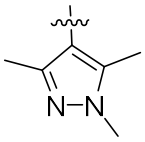
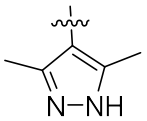
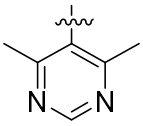
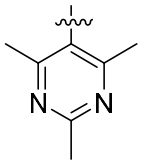
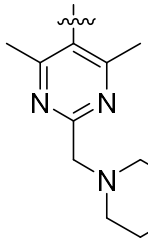
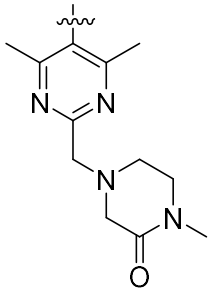


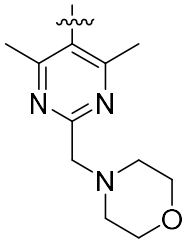
[053] Em certas modalidades, R^7 é selecionado de:



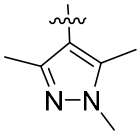
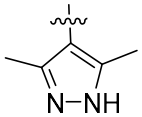
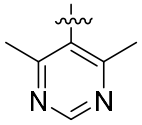
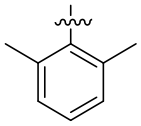

;  ; e .

[054] Em certas modalidades, R^7 é selecionado de:

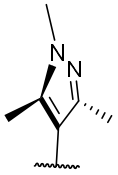
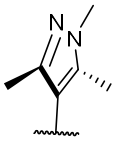

;  ;  ;  ;  ; 


; e .

[055] Em certas modalidades, R^7 é selecionado de:


;  ;  ; e  .

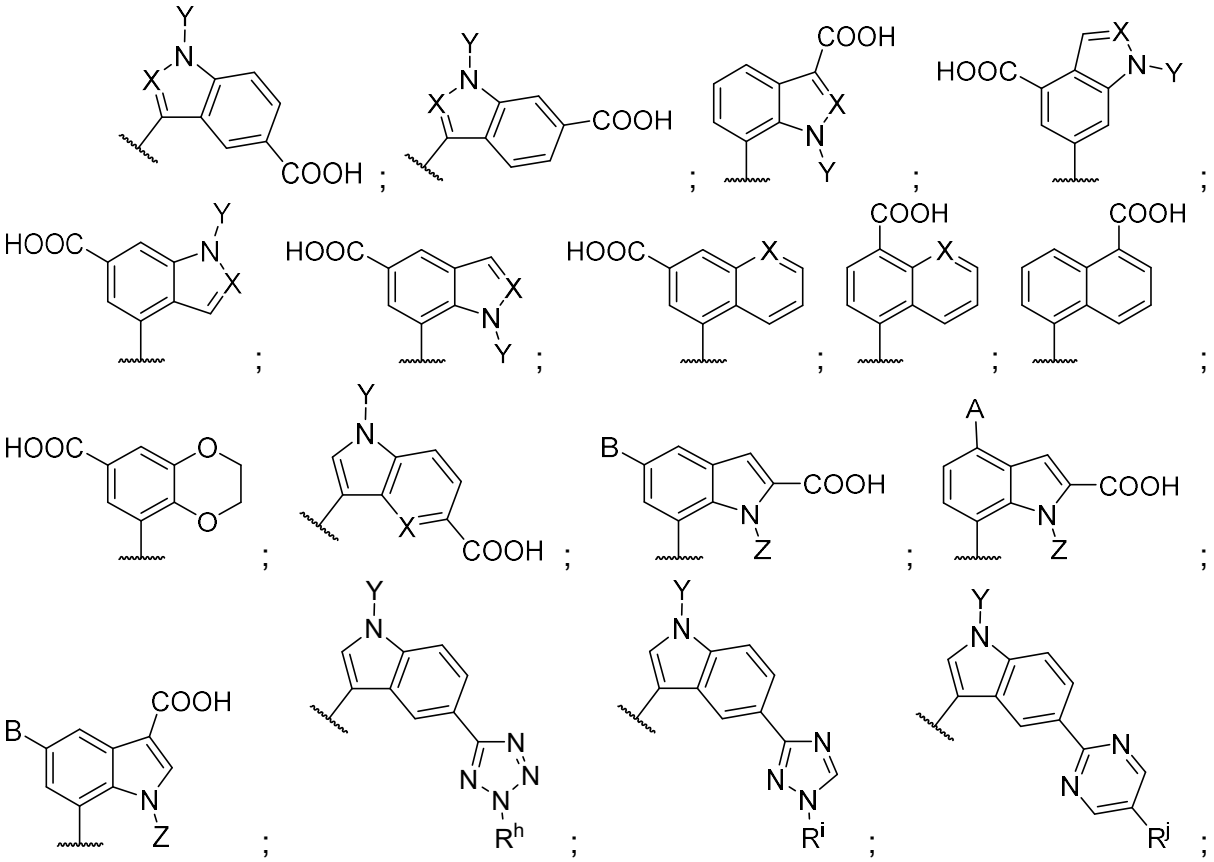
[056] Em certas modalidades, R^7 é

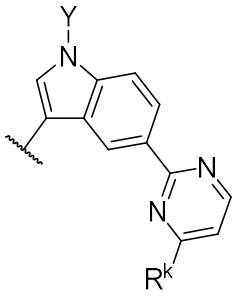
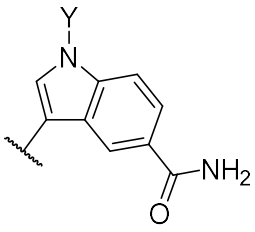
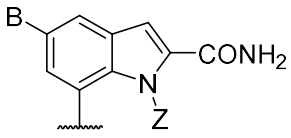

; ou  .

[057] Em certas modalidades, L^4-R^w é um anel bicíclico de 8-10 membros saturado, parcialmente insaturado ou arila opcionalmente substituído, um anel heterocíclico bicíclico de 8-10 membros saturado ou parcialmente insaturado opcionalmente substituído tendo 1-5 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, ou um anel heteroarila bicíclico de 8-10 membros opcionalmente substituído tendo 1-5 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre.

[058] Em outras modalidades, L^4-R^w é um anel bicíclico de 8-10 membros saturado, parcialmente insaturado ou arila opcionalmente substituído, um anel heterocíclico bicíclico de 8-10 membros saturado ou parcialmente insaturado opcionalmente substituído tendo 1-5 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, um anel heteroarila bicíclico de 8-10 membros opcionalmente substituído tendo 1-5 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, um 1,2,3,4-tetra-hidropirazino[1,2-a]indol opcionalmente substituído, ou um 3,4-di-hidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]indol opcionalmente substituído.

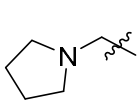
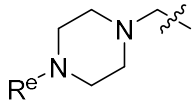
[059] Em certas modalidades, L^4-R^w é



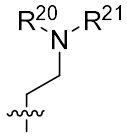
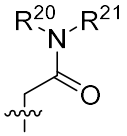
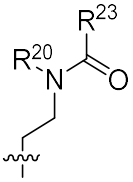
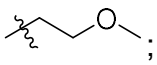

; 
; ou 
;

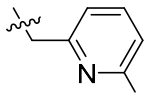
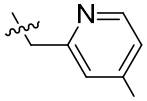
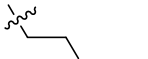
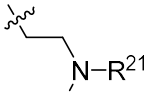
em que

A e B são, cada um independentemente, hidrogênio, halogênio, C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-haloalquila, C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-haloalcóxi, halogênio, $-OR^c$, $-CH_2OR^d$,

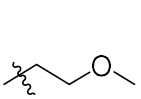
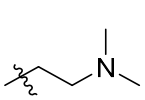
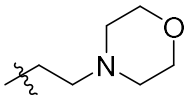
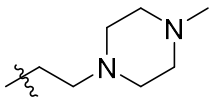

ou 
;

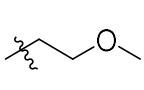
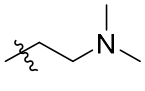
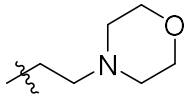
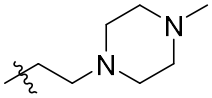
X é C(H), C(C_1-C_4-alquila), C(C_1-C_4-haloalquila) ou N;

Y é hidrogênio, C_1-C_4-alquila, 
; 
; 
; ou 
;

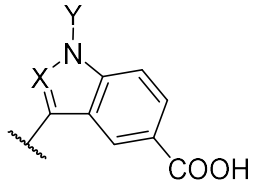
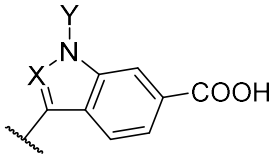
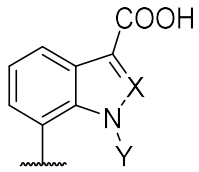
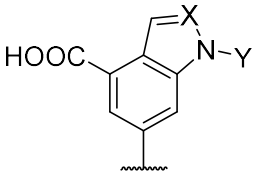
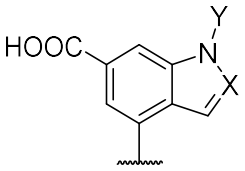
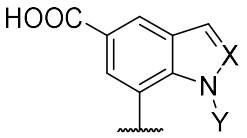
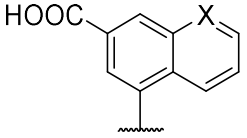
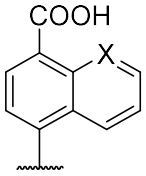
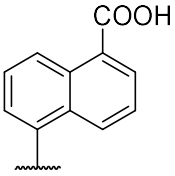
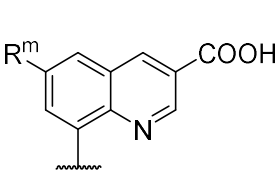
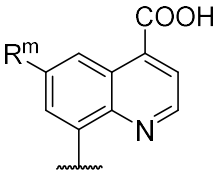
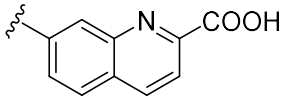
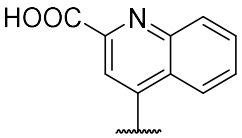
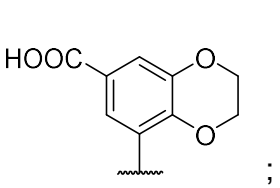
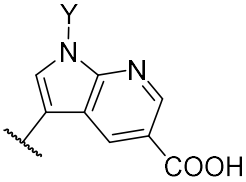
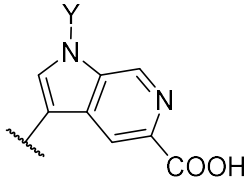
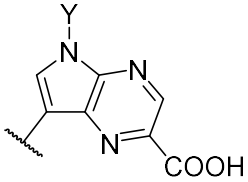
Z é 
; 
; 
; ou 
;

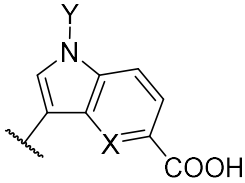
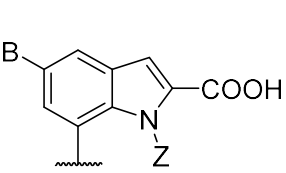
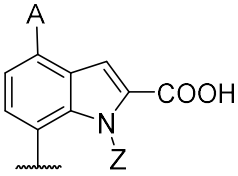
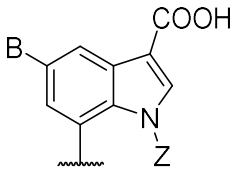
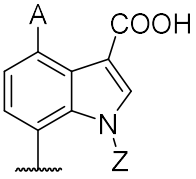
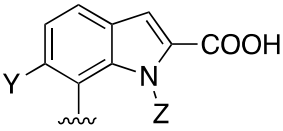
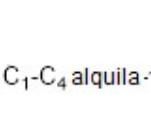
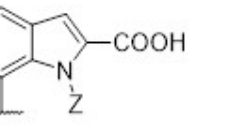
R^{20} e R^{21} são, cada um independentemente, hidrogênio ou C_1-C_4-alquila, ou R^{20} e R^{21} em conjunto com o nitrogênio ao qual estão ligados podem formar um anel heterocíclico de 4-8 membros opcionalmente substituído;

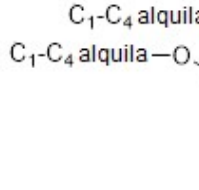
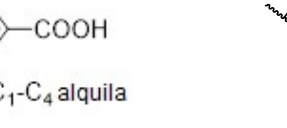
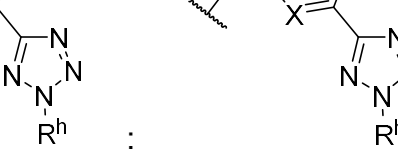
R^c é C_1-C_4-alquila, C_2-C_4-alquenila, 
, 
, 
, ou 
;

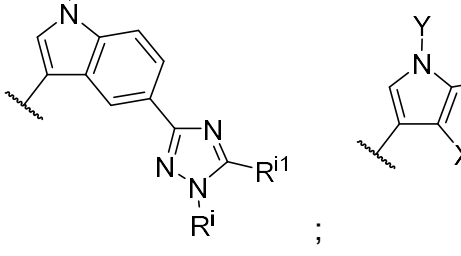
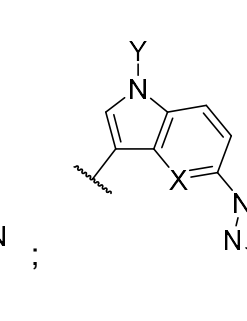
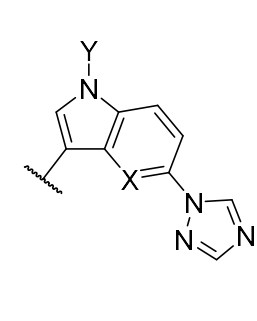
R^d é C_1-C_4-alquila; R^e é C_1-C_4-alquila; R^f é C_1-C_4-alquila, C_2-C_4-alquenila, ou ciano; R^g é C_1-C_4-alquila; R^h é C_1-C_4-alquila; R^i é C_1-C_4-alquila, 
, 
, 
, ou 
; R^j é C_1-C_4-alquila ou C_1-C_4-alcóxi; e R^k é C_1-C_4-alquila.

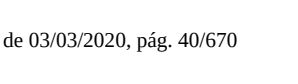
[060] Em certas modalidades, L^4-R^w é

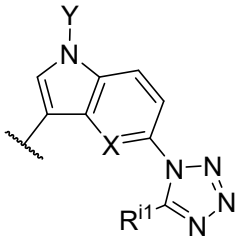
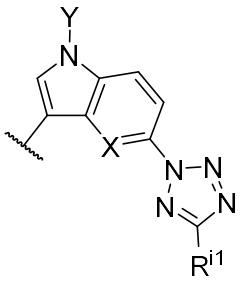
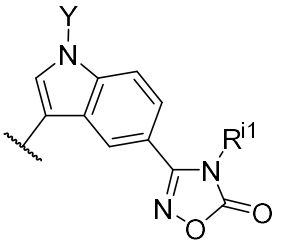
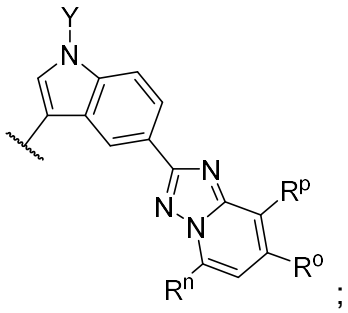
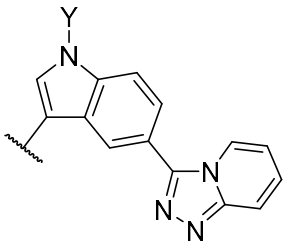
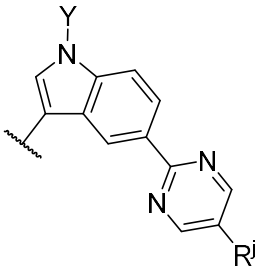
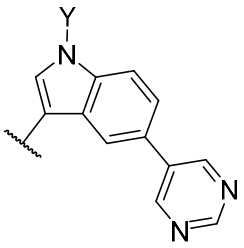
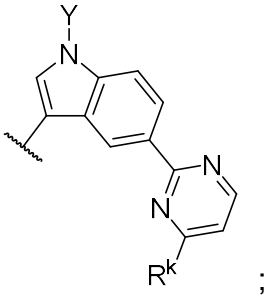
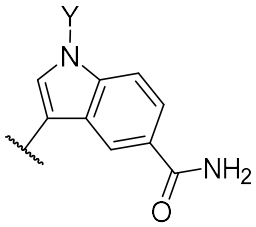
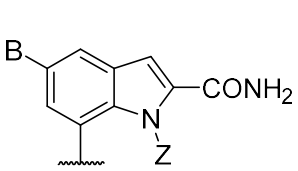
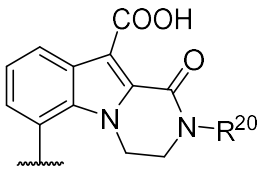
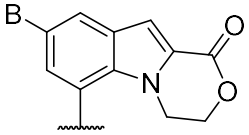


















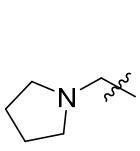
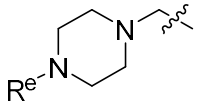
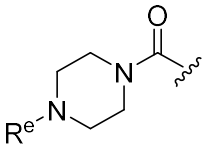
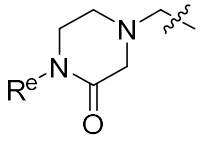
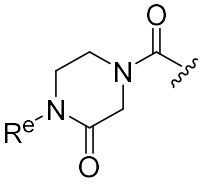
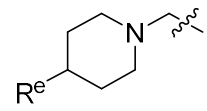
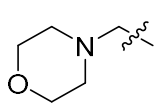
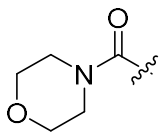
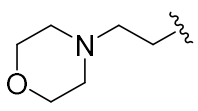
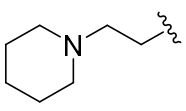
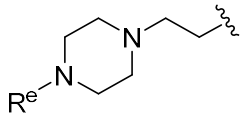




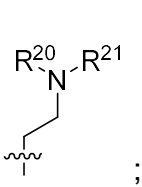
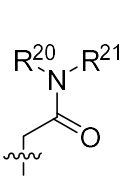
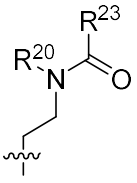
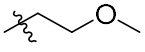
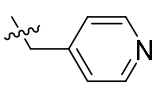
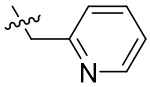
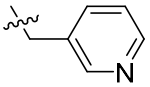
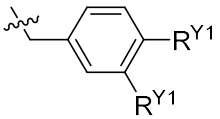
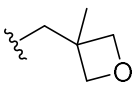
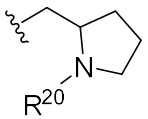
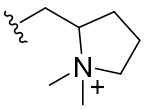
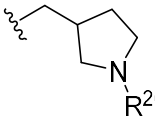



;

;

;

;

;

;

,

;

;

;

; ou

;

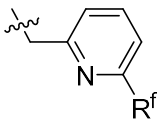
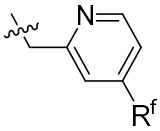
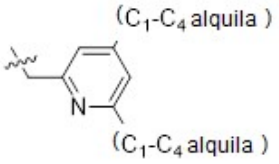
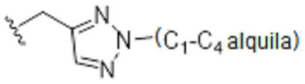
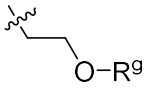
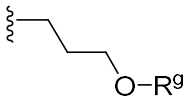
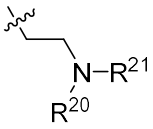
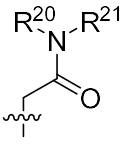
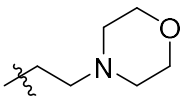
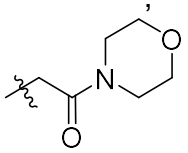
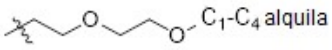
em que

A e B são, cada um independentemente hidrogênio, halogênio, C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-haloalquila, C_1-C_4-alcóxi, C_1-C_4-haloalcóxi, halogênio, -OR^c, -CH_2OR^c, $CH_2CH_2OC_1$-C_4alquila, –$NHC(O)R^i$, –$N(C_1$-C_4alquila$)C(O)R^i$, –NR^cR^c, $CH_2N(R^c)_2$, $CH_2CH_2N(R^c)_2$, COOH,


,

,

,

,

,

,

,

,

,
ou

;

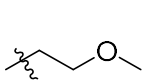
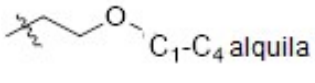
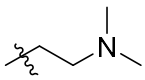
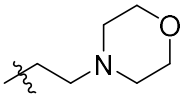
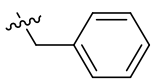
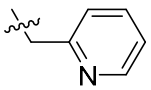
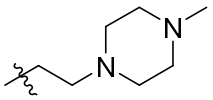
X é C(H), C(C_1-C_4-alquila), C(C_1-C_4-haloalquila) ou N;

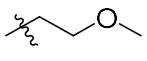
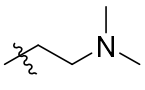
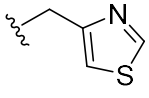
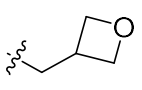
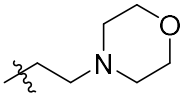
Y é hidrogênio, C_1-C_4-alquila,  ;  ;  ;  ,  ;  ;  ;  ;  ;  ;  ; ou  ;

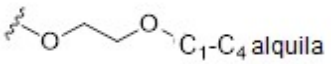
R^{Y1}, em cada ocorrência, é independentemente um halogênio;

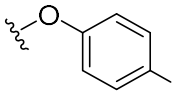
Z é C_1-C_4-alquila  ;  ;  ,  ;  ;  ;  ,  ,  ,  , ou  ;

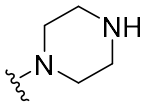
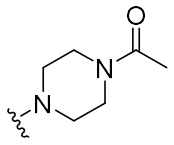
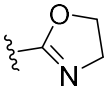
R^{20} e R^{21} são, cada um independentemente, hidrogênio ou C_1-C_4-alquila, ou R^{20} e R^{21} em conjunto com o nitrogênio ao qual estão ligados podem formar um anel heterocíclico de 4-8 membros opcionalmente substituído;

R^c, em cada ocorrência, é independentemente hidrogênio, C_1-C_4-alquila, C_2-C_4-alquenila,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ou  ;

R^d é C_1-C_4-alquila  ,  ,  ,  ,  ;

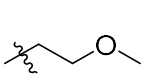
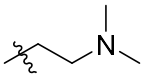
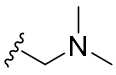
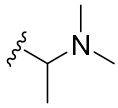
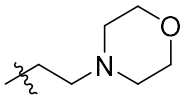
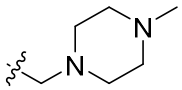
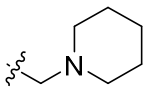
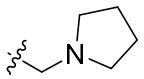
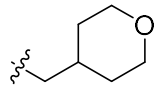
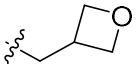
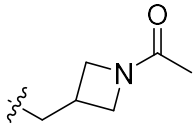
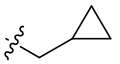
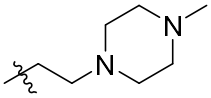
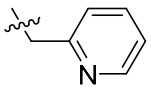
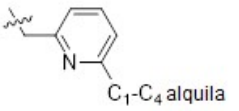
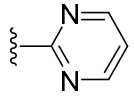
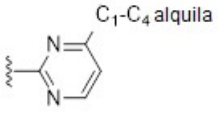
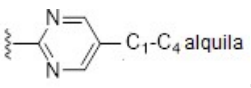
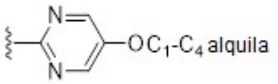
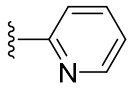
R^e é C_1-C_4-alquila, –OC_1-C_4-alquila,  , C(O)C_1-

C_4alquila, ou  , onde R^{e1} é halogênio;

R^f é hidrogênio, C_1-C_4-alquila, C_2-C_4-alquenila, ciano,  ,  , ou  ;

R^g é hidrogênio ou C_1-C_4-alquila;

R^h é hidrogênio ou C_1-C_4-alquila;

R^i é hidrogênio, C_1-C_4-alquila,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ou  ;

R^{i1} é hidrogênio, C_1-C_4-alquila, CH_2–O–C_1-C_4alquila;

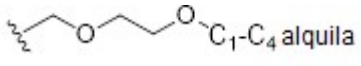
R^j é hidrogênio, C_1-C_4-alquila ou C_1-C_4-alcóxi;

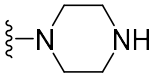
R^k é C_1-C_4-alquila;

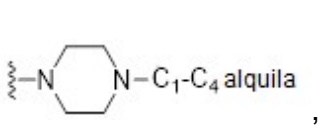
R^m é hidrogênio ou C_1-C_4alquila;

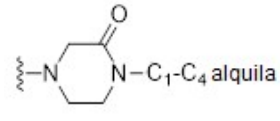
R^n é hidrogênio ou C_1-C_4alquila;

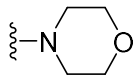
R^o é hidrogênio ou C_1-C_4alquila; e

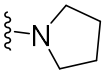
R^p é hidrogênio, C_1-C_4alquila, CH_2OC_1-C_4alquila, ou  .

[061] Em certas modalidades, o anel heterocíclico de 4-8 membros opcionalmente substituído formado por R^{20} e R^{21} em conjunto com o nitrogênio ao qual estão ligados é selecionado do grupo consistindo em  ,



,


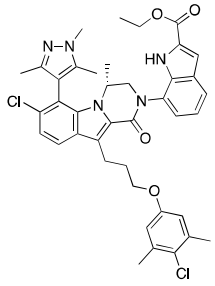
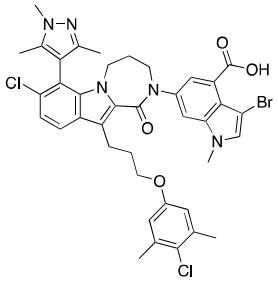
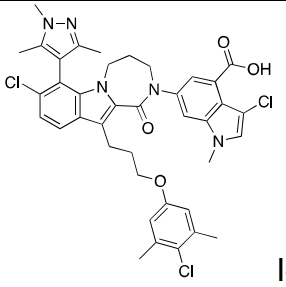
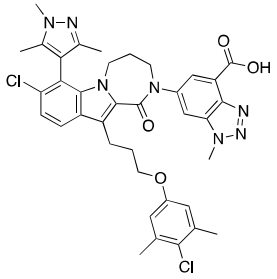
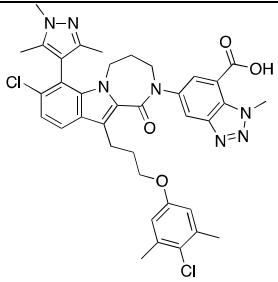
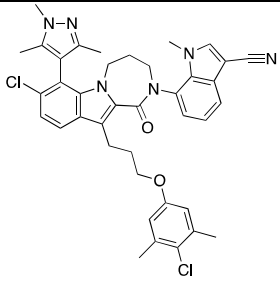
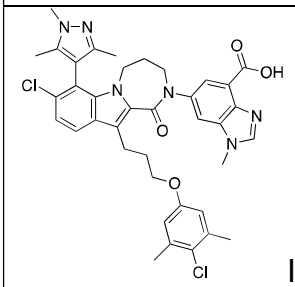
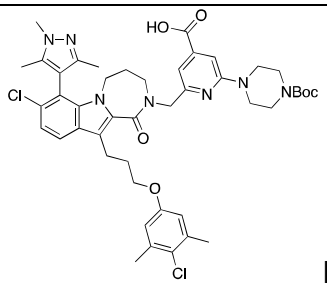
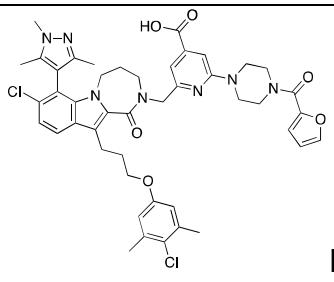
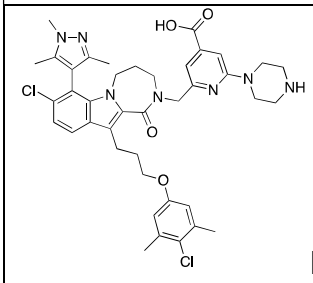
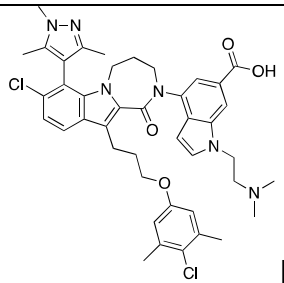
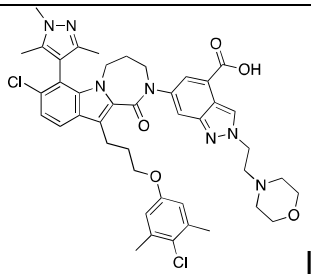
,


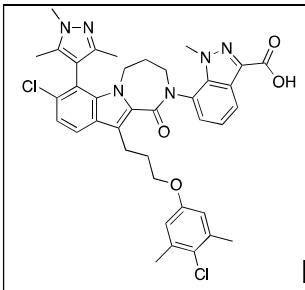
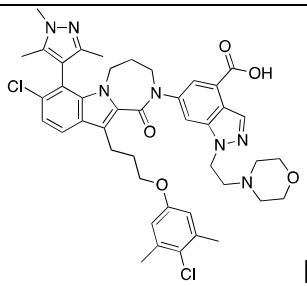
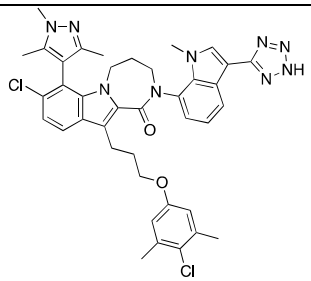
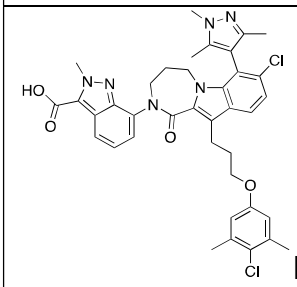
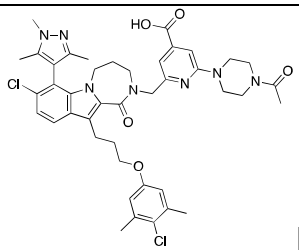
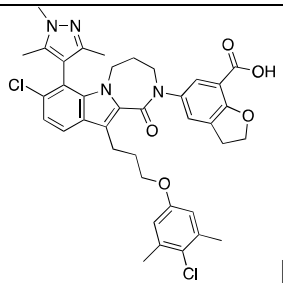
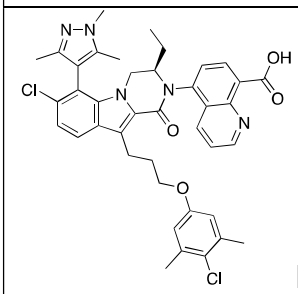
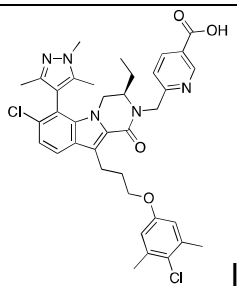
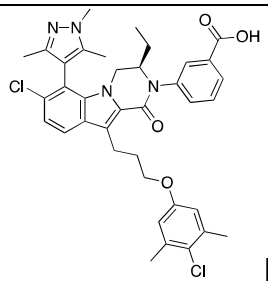
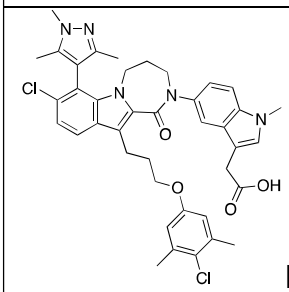
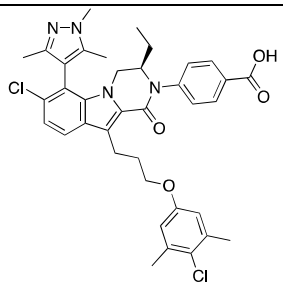
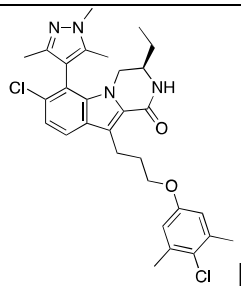
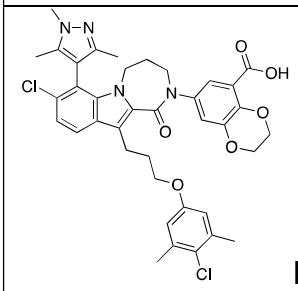
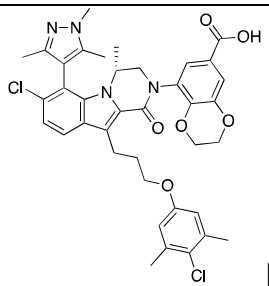
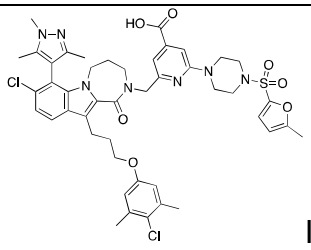
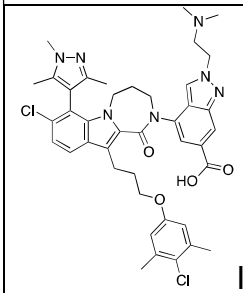
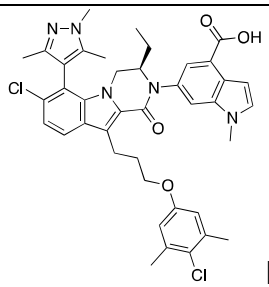
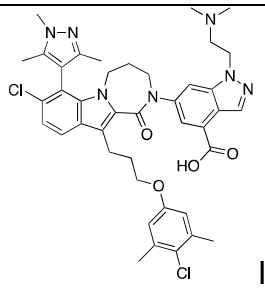
, e


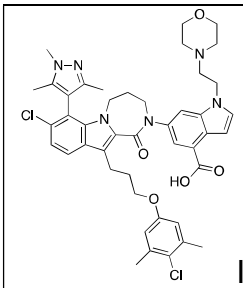
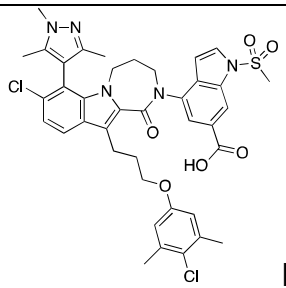
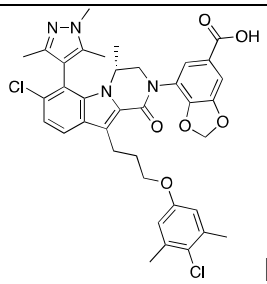
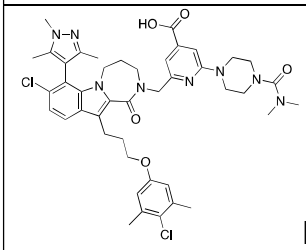
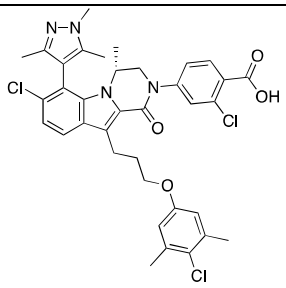
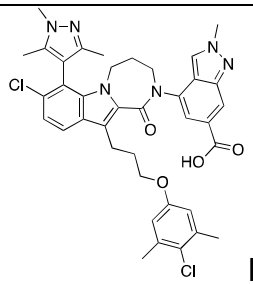
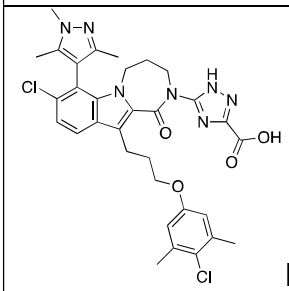
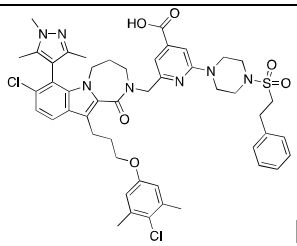
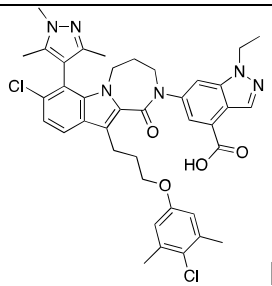
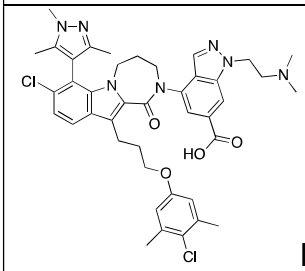
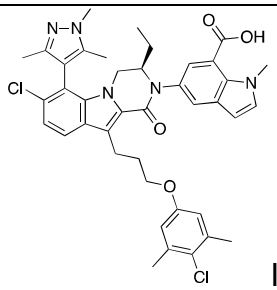
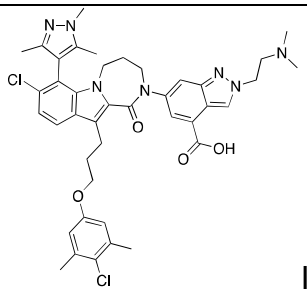
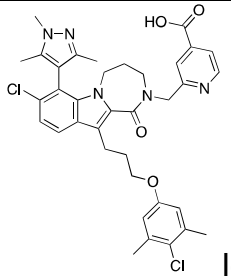
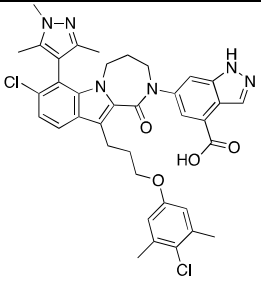
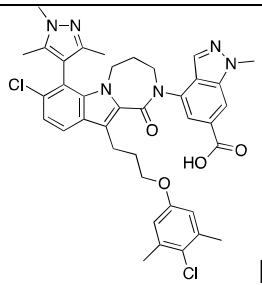
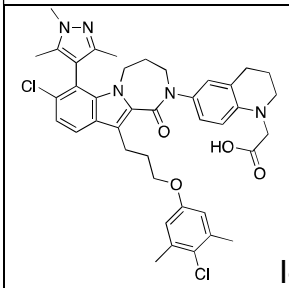
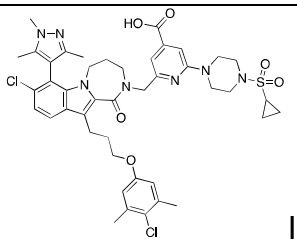
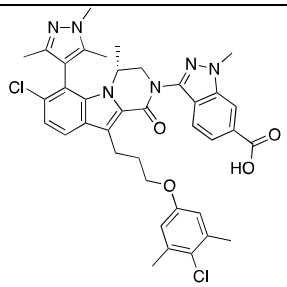
.

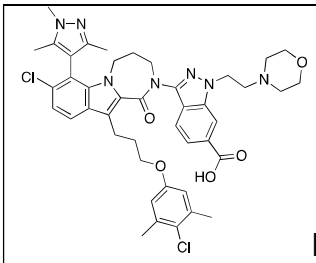
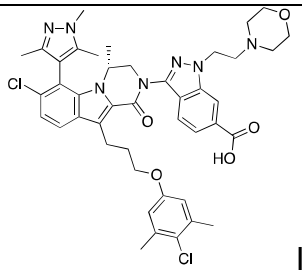
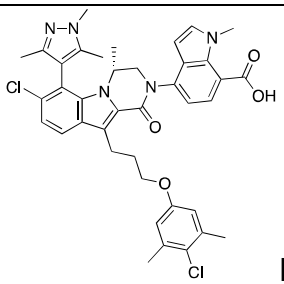
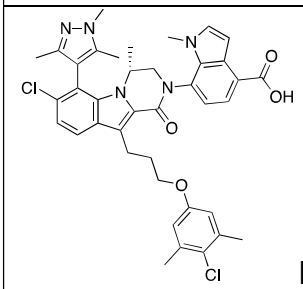
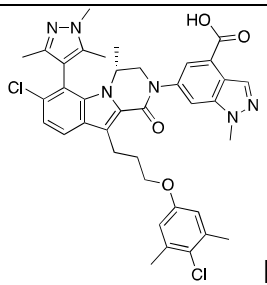
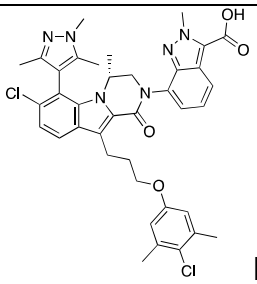
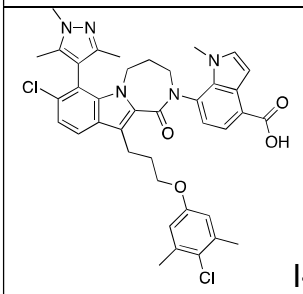
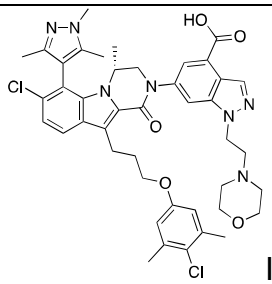
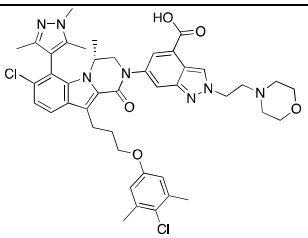
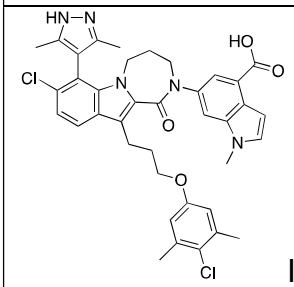
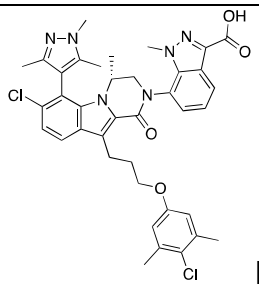
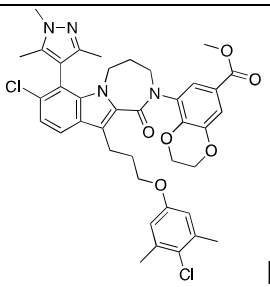
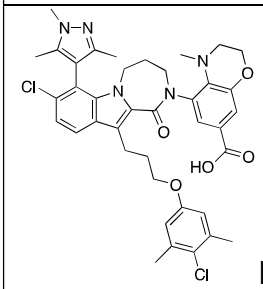
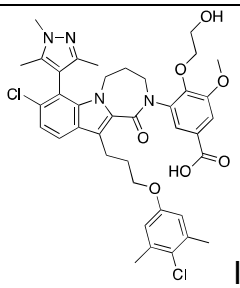
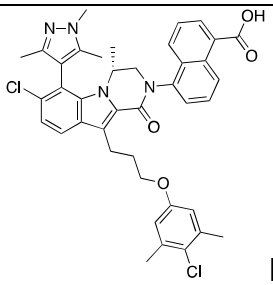
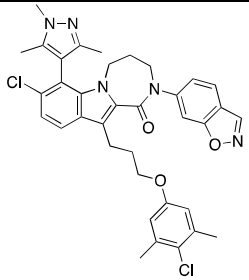
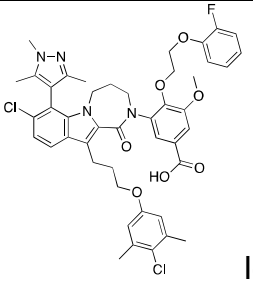
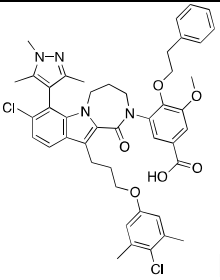
[062] Em certas modalidades, o composto de fórmula (I) é selecionado do grupo consistindo nos compostos da Tabela 1, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

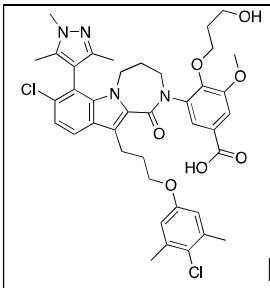
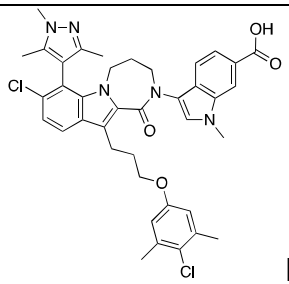
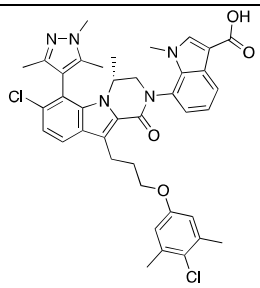
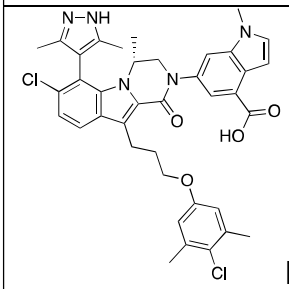
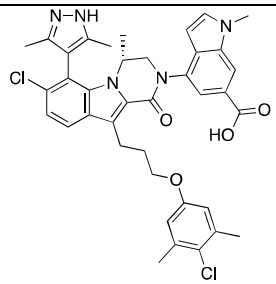
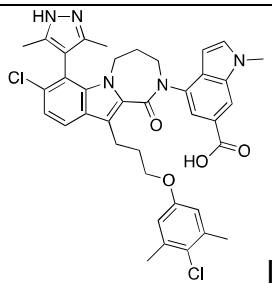
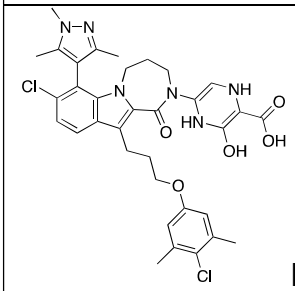
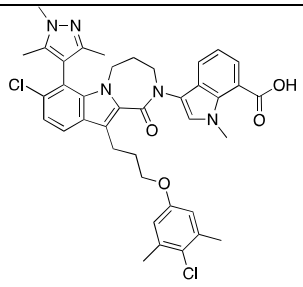
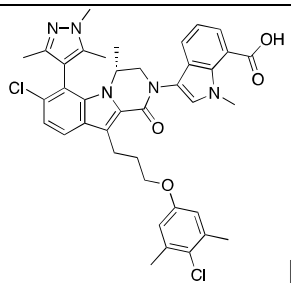
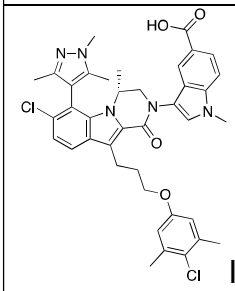
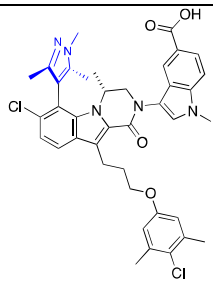
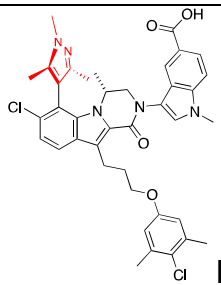
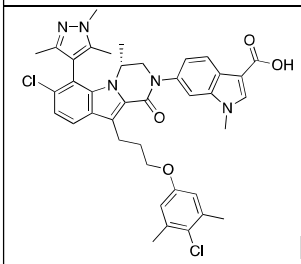
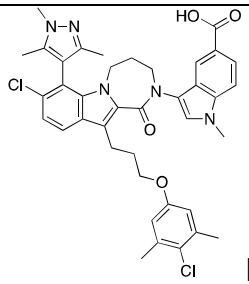
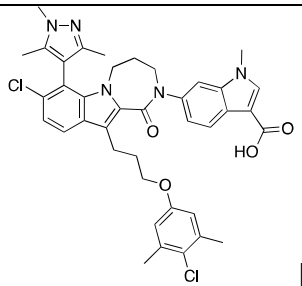
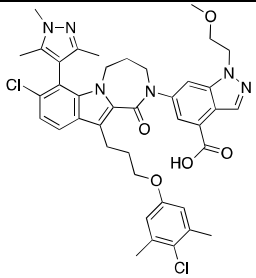
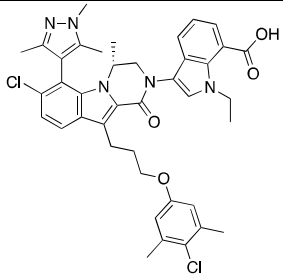
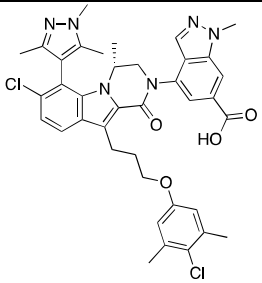
Tabela 1. Compostos exemplificativos.

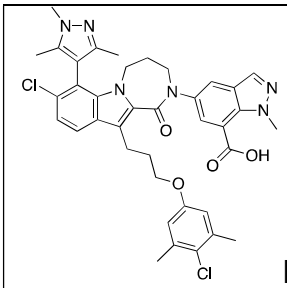
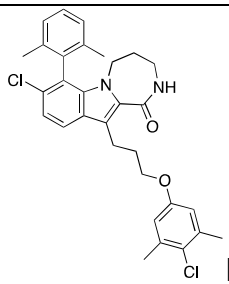
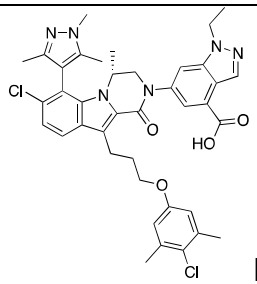
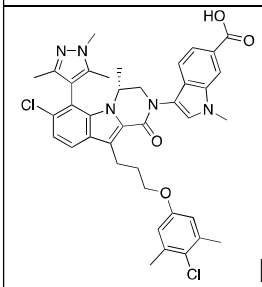
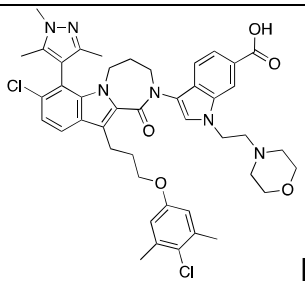
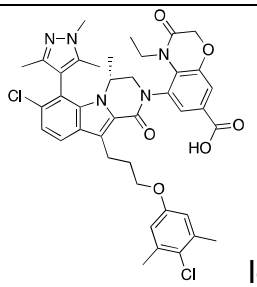
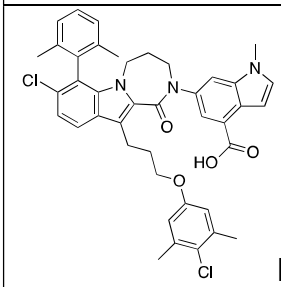
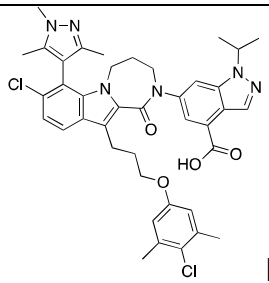
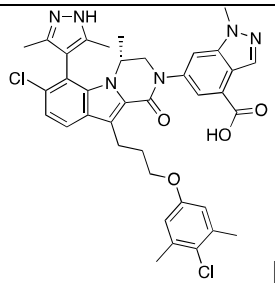
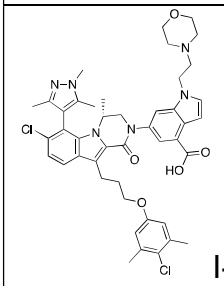
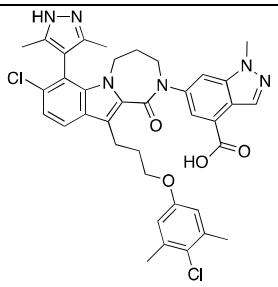
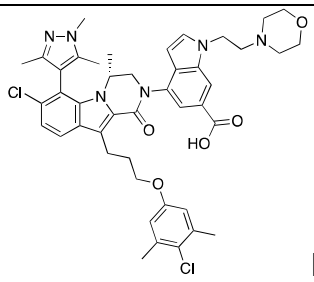
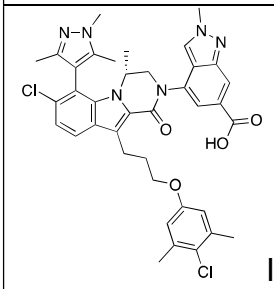
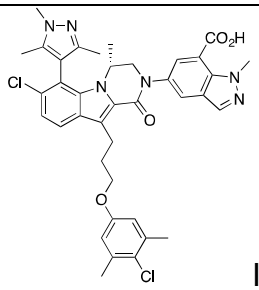
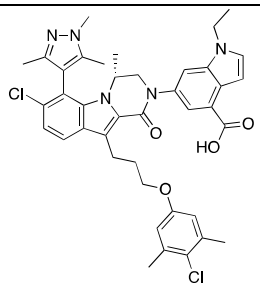
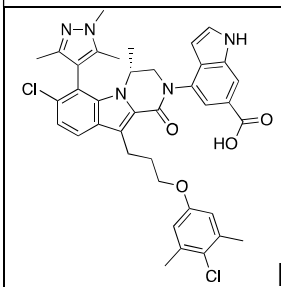
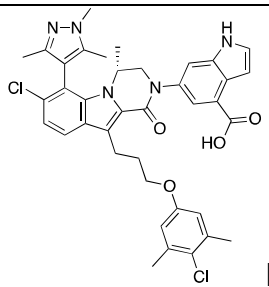
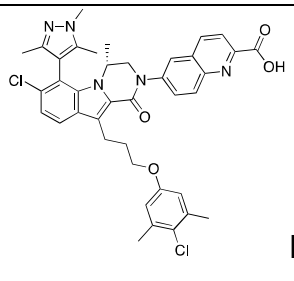
 I-1	 I-2	 I-3
 I-4	 I-5	 I-6
 I-7	 I-8	 I-9
 I-10	 I-11	 I-12

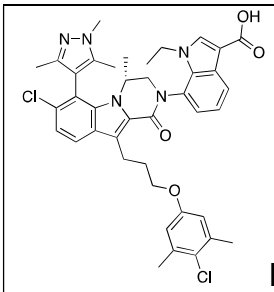
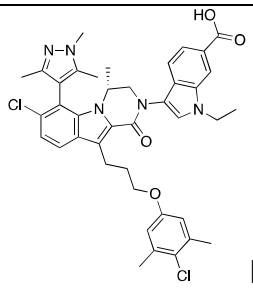
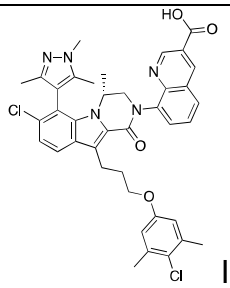
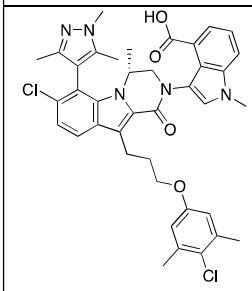
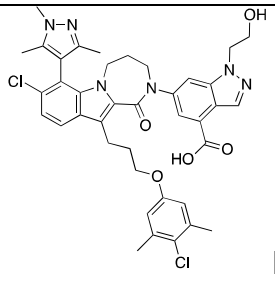
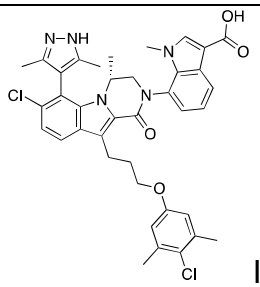
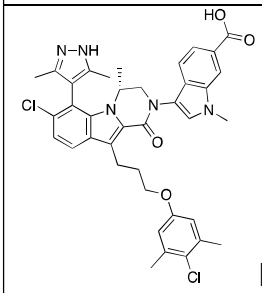
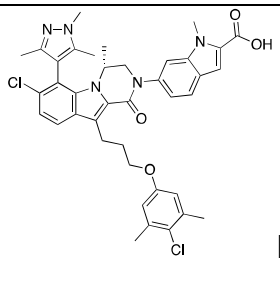
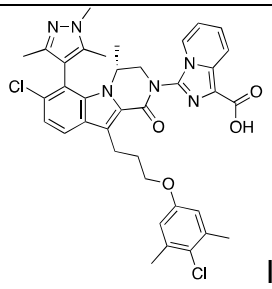
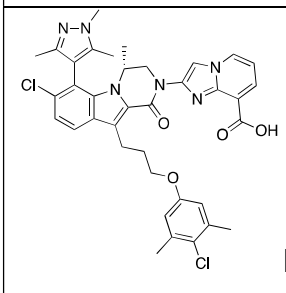
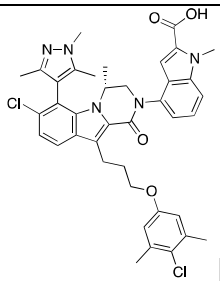
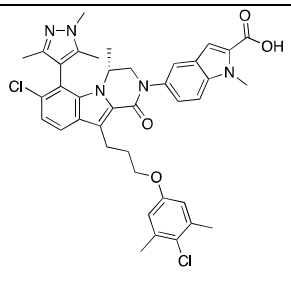
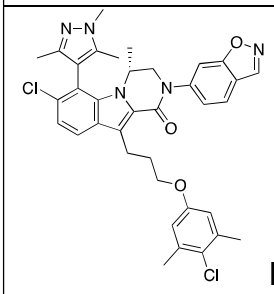
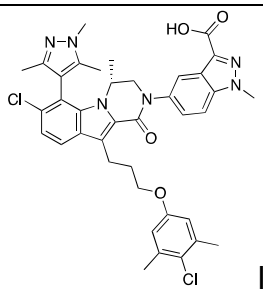
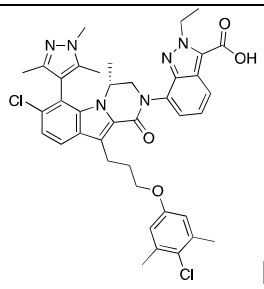
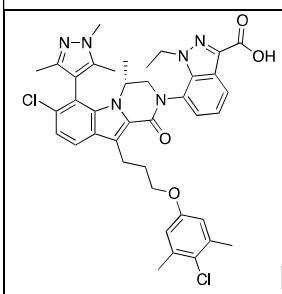
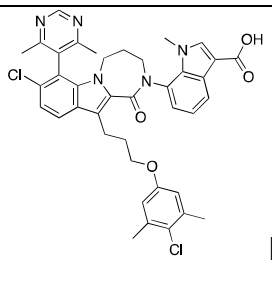
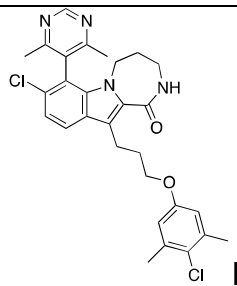
 I-13	 I-14	 I-15
 I-16	 I-17	 I-18
 I-19	 I-20	 I-21
 I-22	 I-23	 I-24
 I-25	 I-26	 I-27
 I-28	 I-29	 I-30

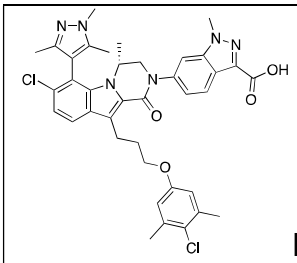
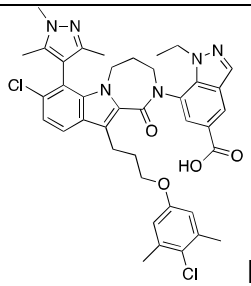
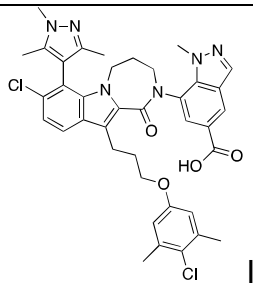
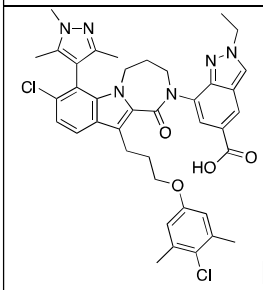
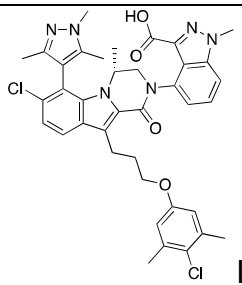
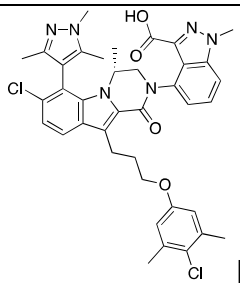
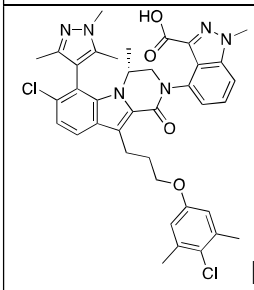
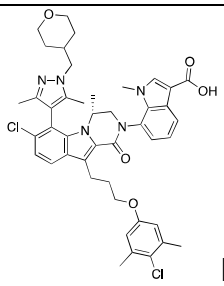
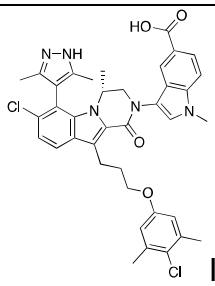
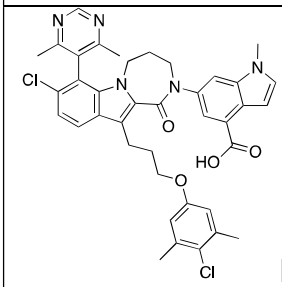
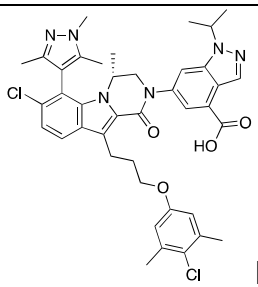
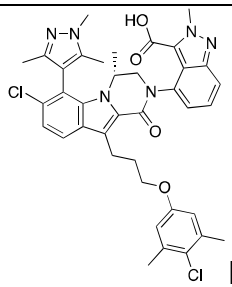
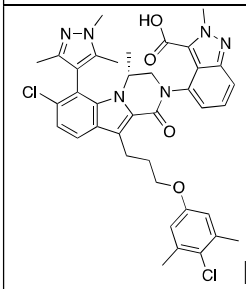
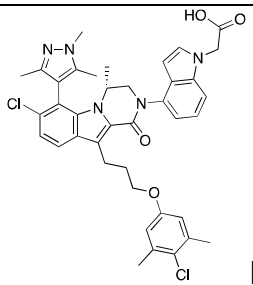
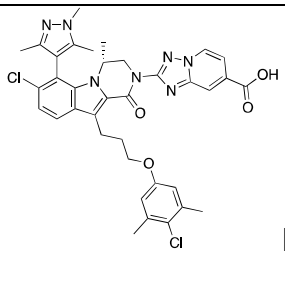
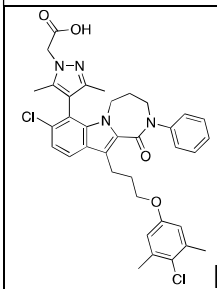
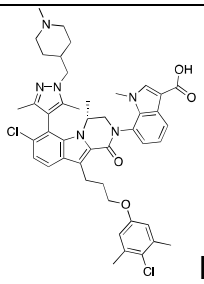
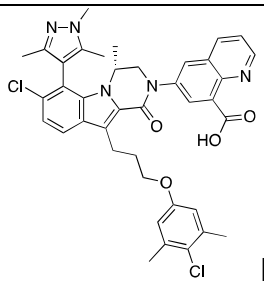
 I-31	 I-32	 I-33
 I-34	 I-35	 I-36
 I-37	 I-38	 I-39
 I-40	 I-41	 I-42
 I-43	 I-44	 I-45
 I-46	 I-47	 I-48

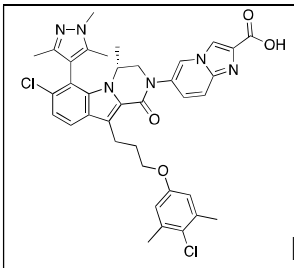
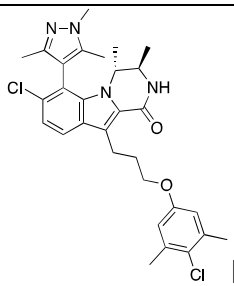
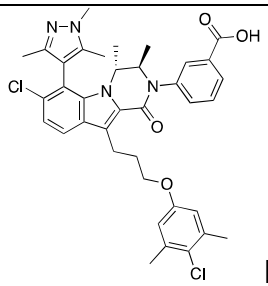
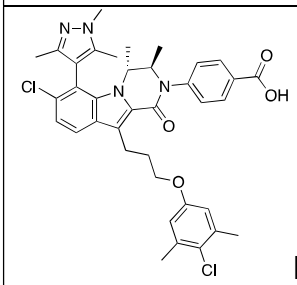
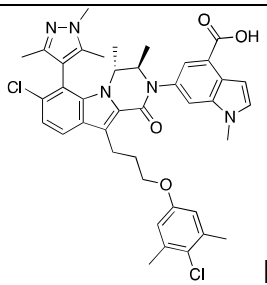
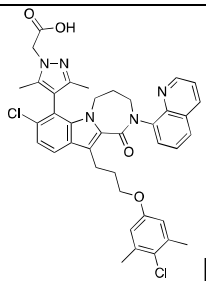
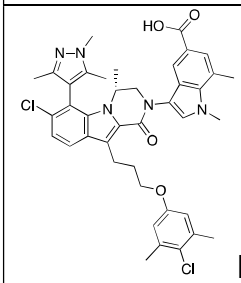
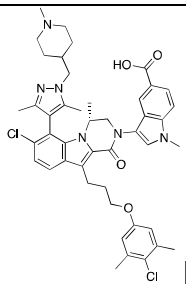
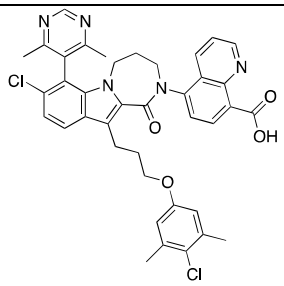
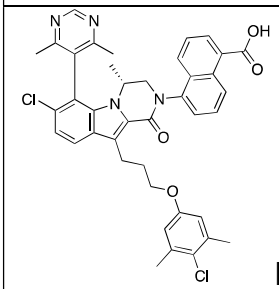
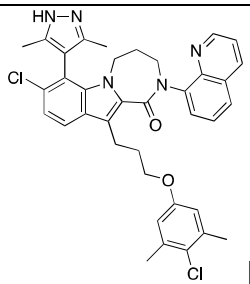
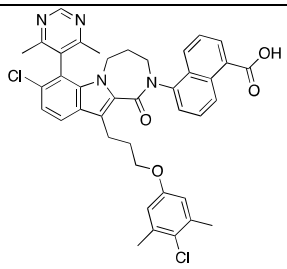
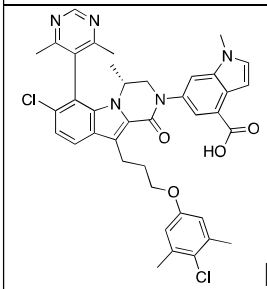
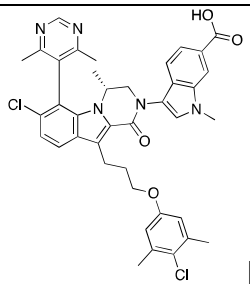
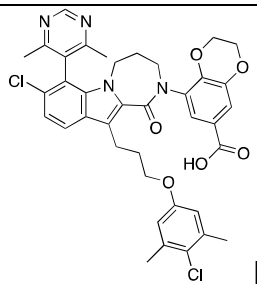
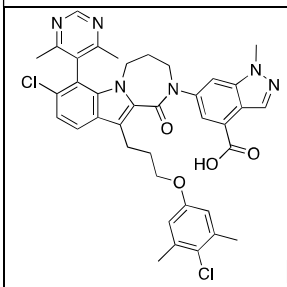
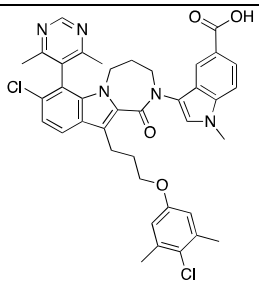
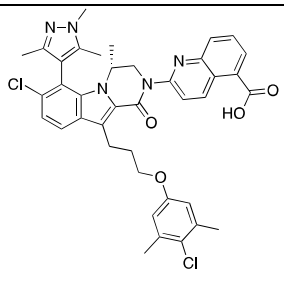
 I-49	 I-50	 I-51
 I-52	 I-53	 I-54
 I-55	 I-56	 I-57
 I-58	 I-59	 I-60
 I-61	 I-62	 I-63
 I-64	 I-65	 I-66

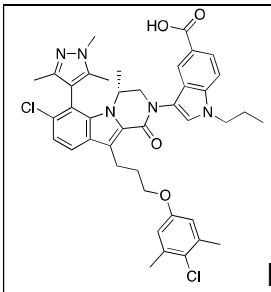
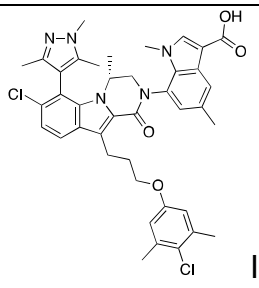
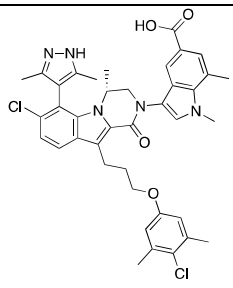
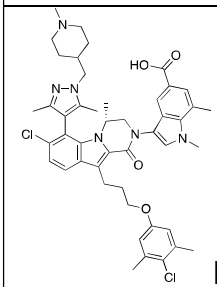
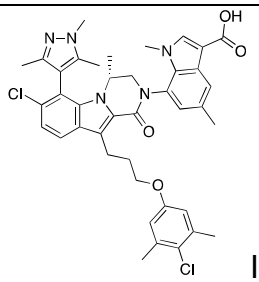
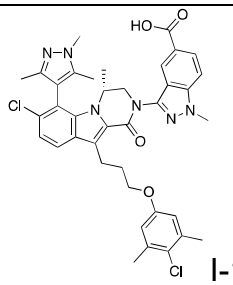
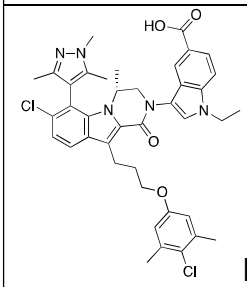
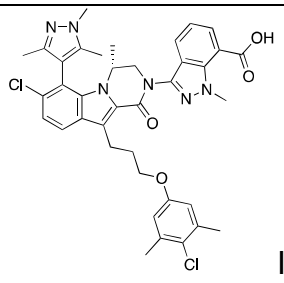
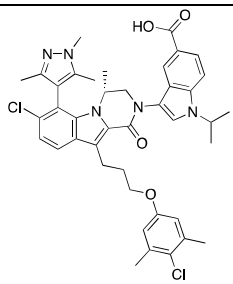
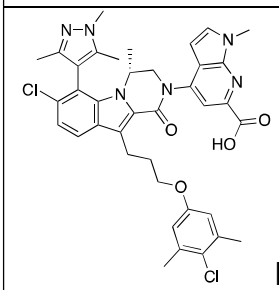
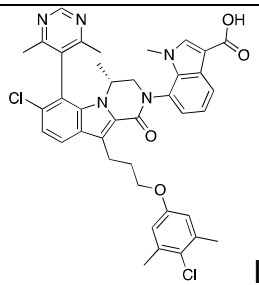
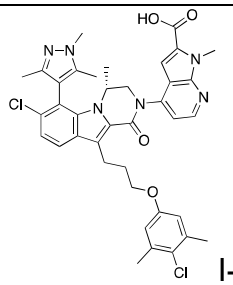
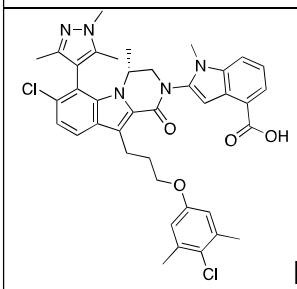
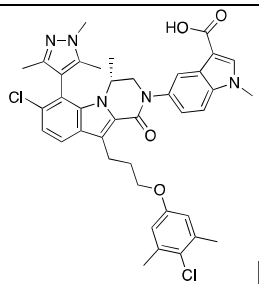
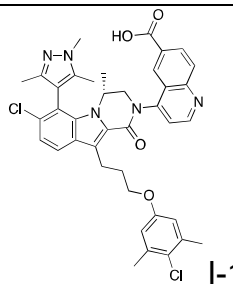
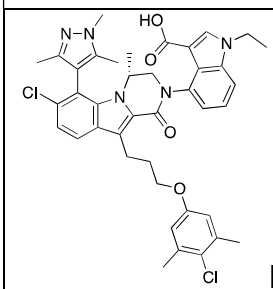
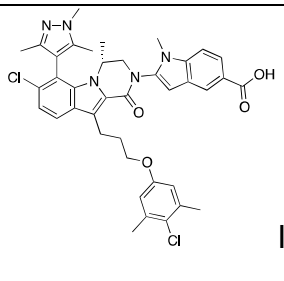
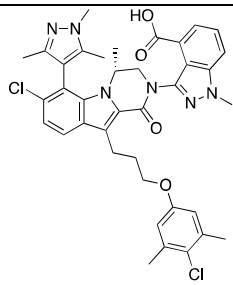
 I-67	 I-68	 I-69
 I-70	 I-71	 I-72
 I-73	 I-74	 I-75
 I-76	 I-77	 I-78
 I-79	 I-80	 I-81
 I-82	 I-83	 I-84

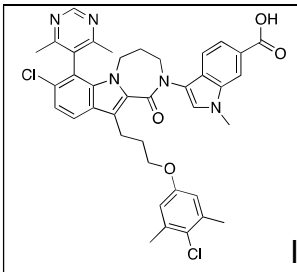
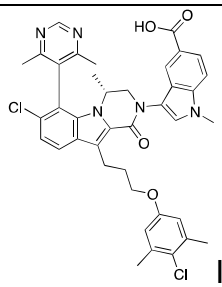
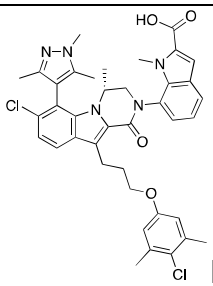
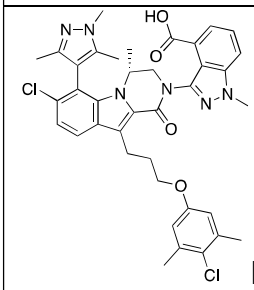
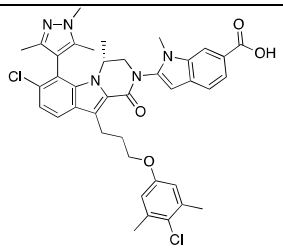
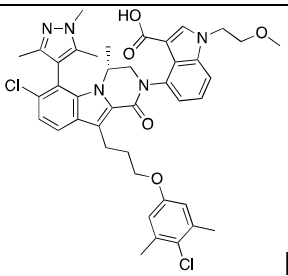
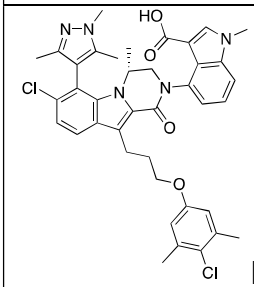
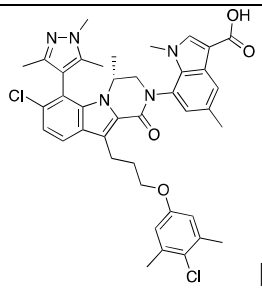
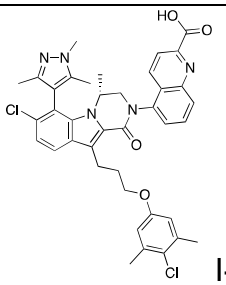
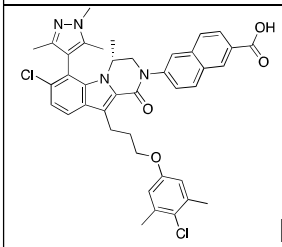
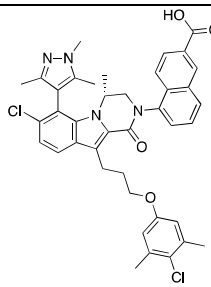
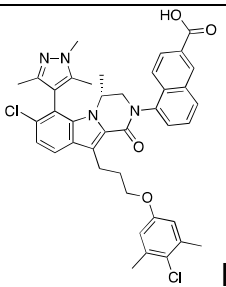
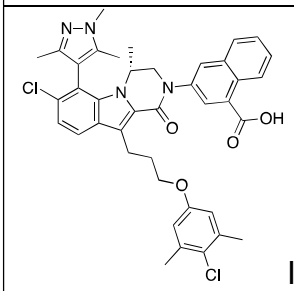
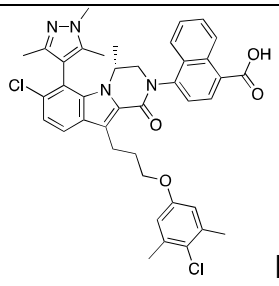
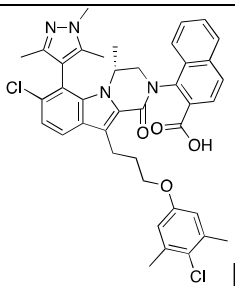
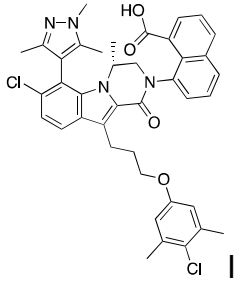
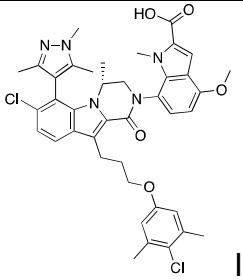
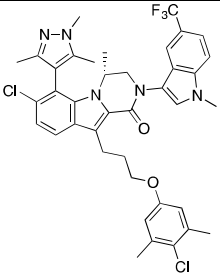
 I-85	 I-86	 I-87
 I-88	 I-89	 I-90
 I-91	 I-92	 I-93
 I-94	 I-95	 I-96
 I-97	 I-98	 I-99
 I-100	 I-101	 I-102

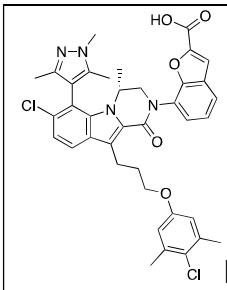
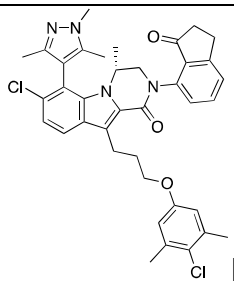
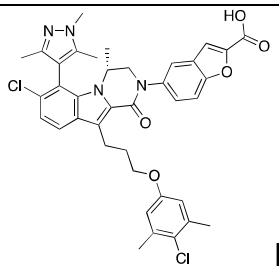
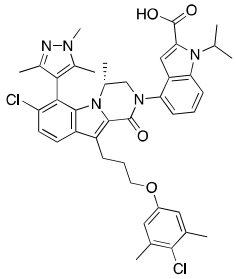
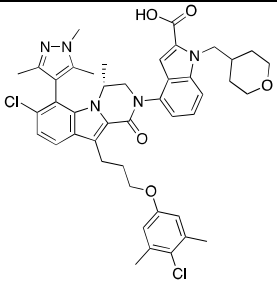
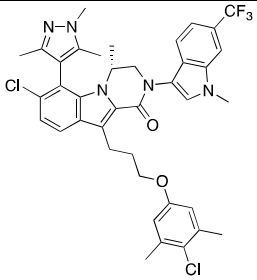
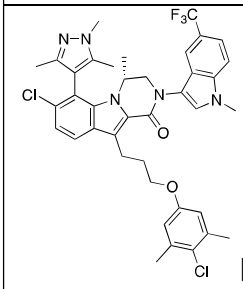
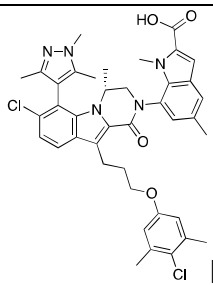
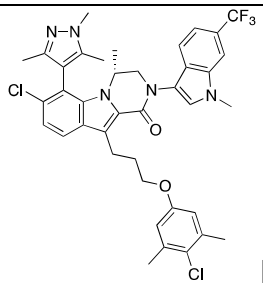
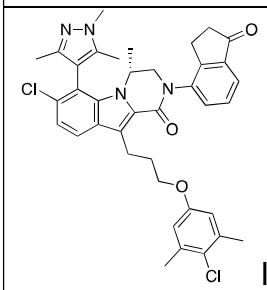
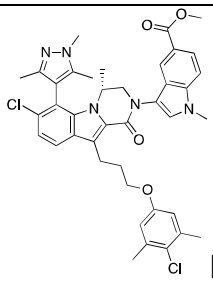
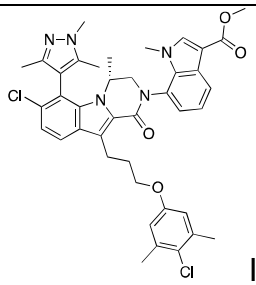
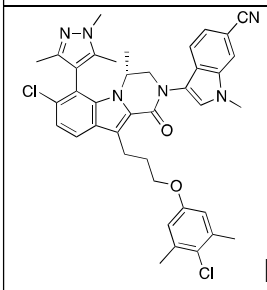
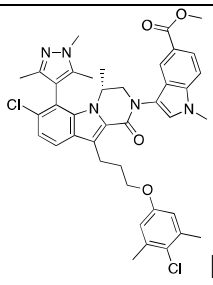
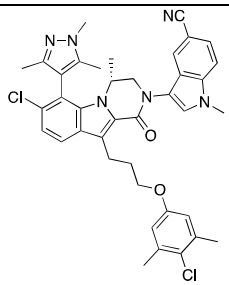
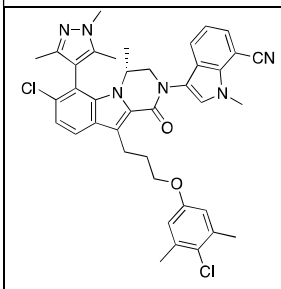
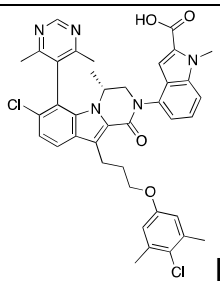
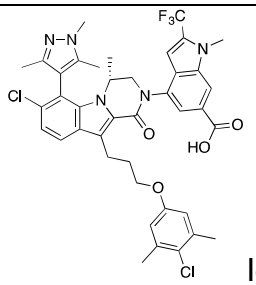
 I-103	 I-104	 I-105
 I-106	 I-107	 I-108
 I-109	 I-110	 I-111
 I-112	 I-113	 I-114
 I-115	 I-116	 I-117
 I-118	 I-119	 I-120

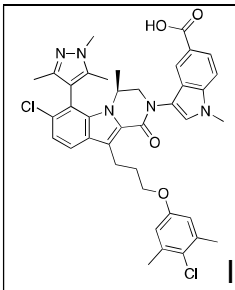
 I-121	 I-122	 I-123
 I-124	 I-125	 I-126
 I-127	 I-128	 I-129
 I-130	 I-131	 I-132
 I-133	 I-134	 I-135
 I-136	 I-137	 I-138

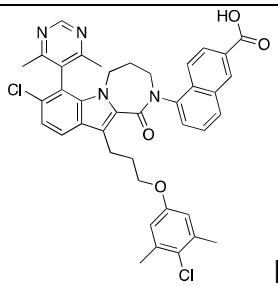
 I-139	 I-140	 I-141
 I-142	 I-143	 I-144
 I-145	 I-146	 I-147
 I-148	 I-150	 I-151
 I-152	 I-153	 I-154
 I-155	 I-156	 I-157

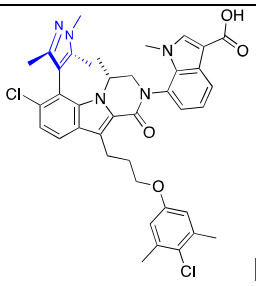
 I-158	 I-159	 I-160
 I-161	 I-162	 I-163
 I-164	 I-165	 I-166
 I-167	 I-168	 I-169
 I-170	 I-171	 I-172
 I-173	 I-174	 I-175

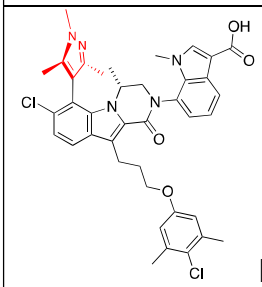
 I-176	 I-177	 I-178
 I-179	 I-180	 I-181
 I-182	 I-183	 I-184
 I-185	 I-186	 I-187
 I-188	 I-189	 I-190
 I-191	 I-192	 I-193

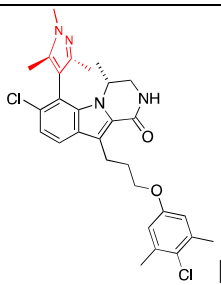
 I-194	 I-195	 I-196
 I-197	 I-198	 I-199
 I-200	 I-201	 I-202
 I-203	 I-204	 I-205
 I-206	 I-207	 I-208
 I-209	 I-210	 I-211

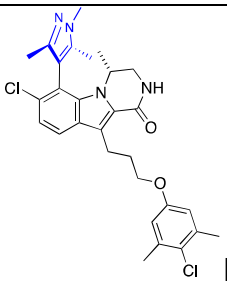

I-212

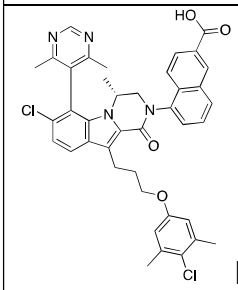

I-213

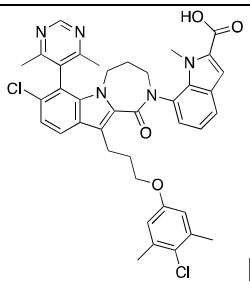

I-214

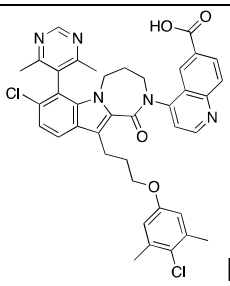

I-215

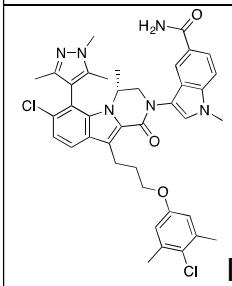

I-216

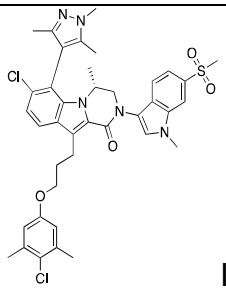

I-217

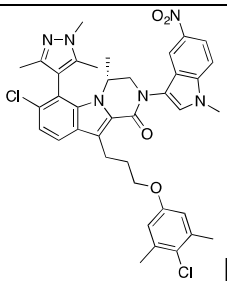

I-218

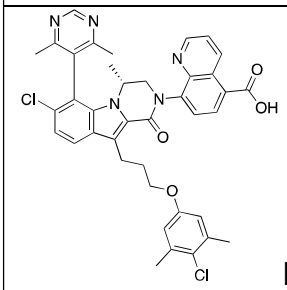

I-219

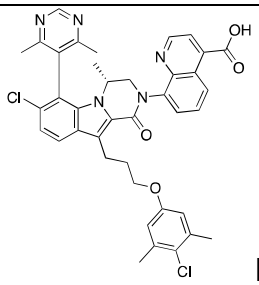

I-220

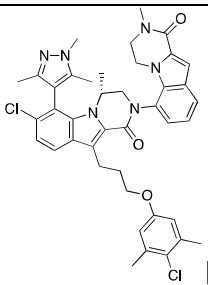

I-221

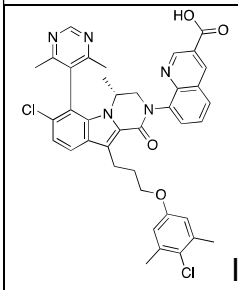

I-222

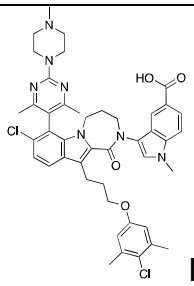

I-223

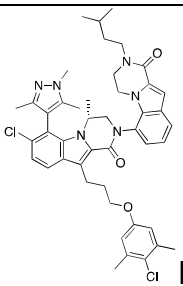

I-224

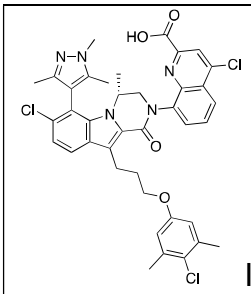
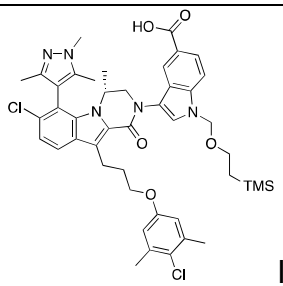
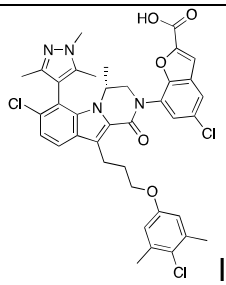
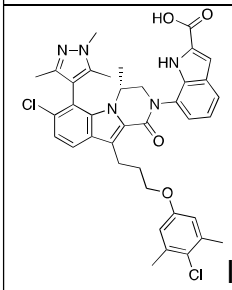
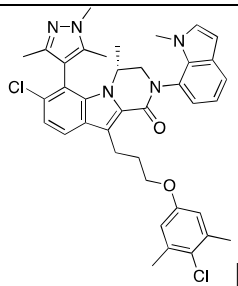
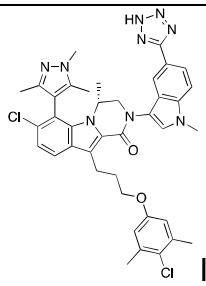
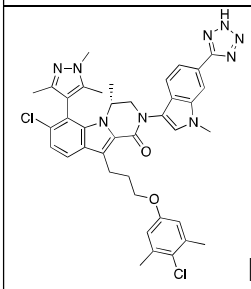
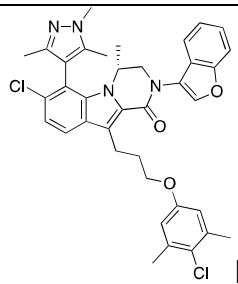
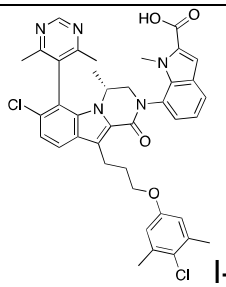
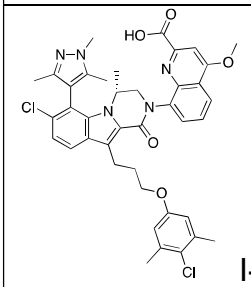
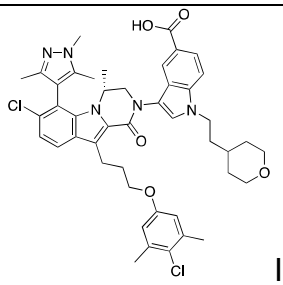
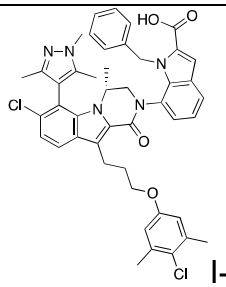
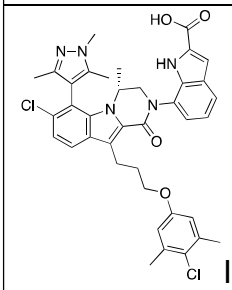
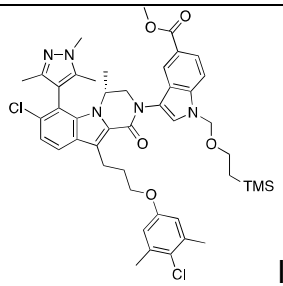
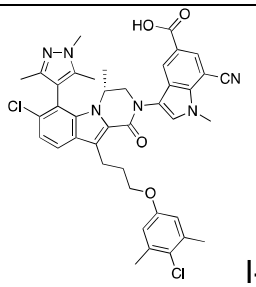
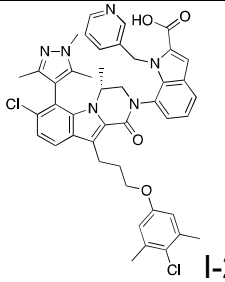
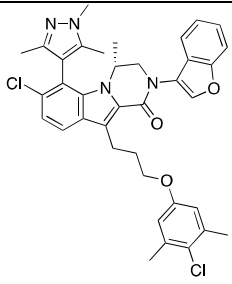
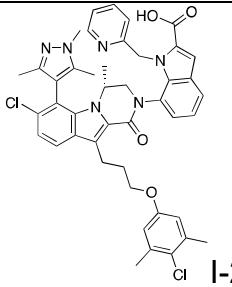

I-225

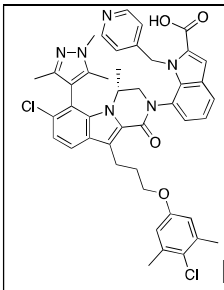
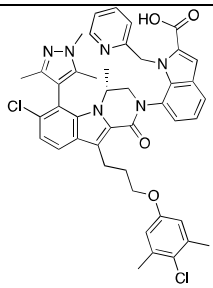
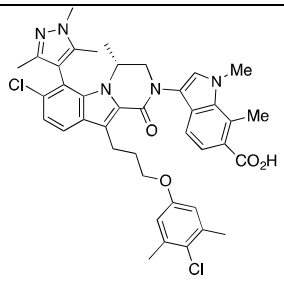
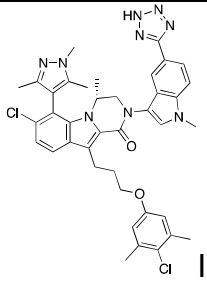
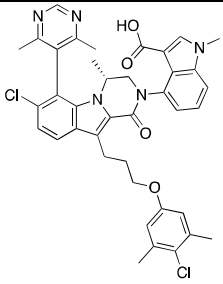
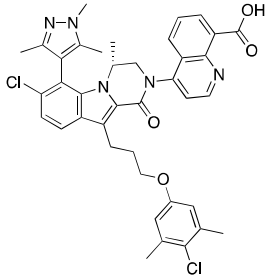
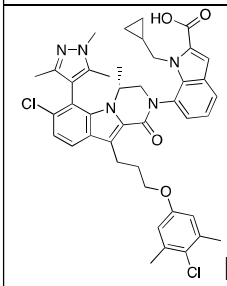
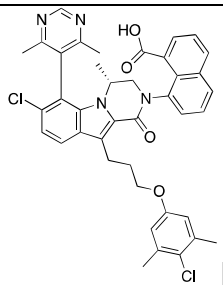
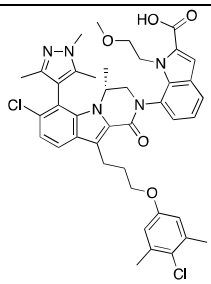
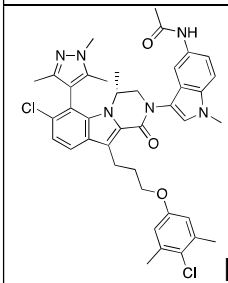
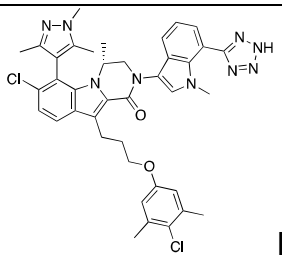
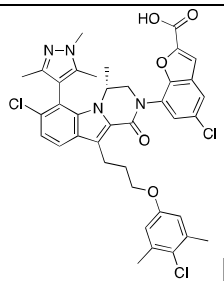
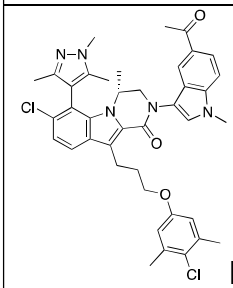
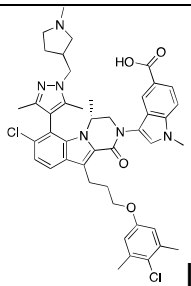
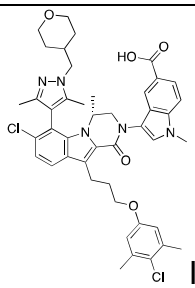
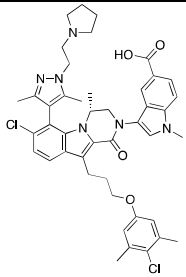
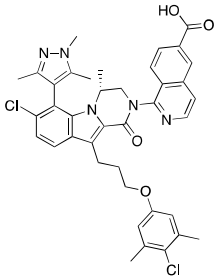
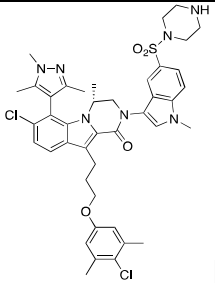

I-226

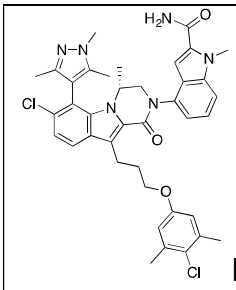
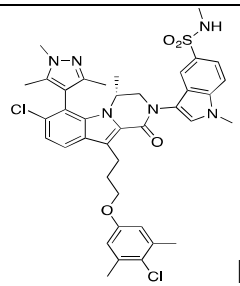
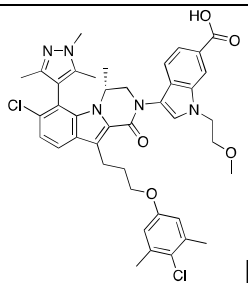
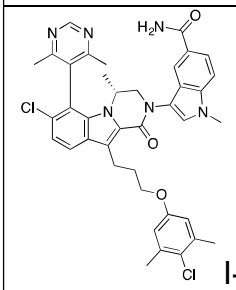
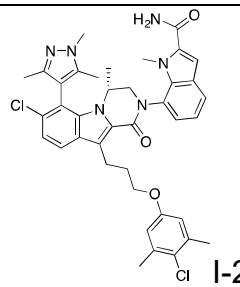
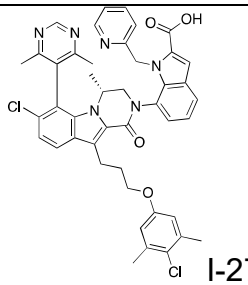
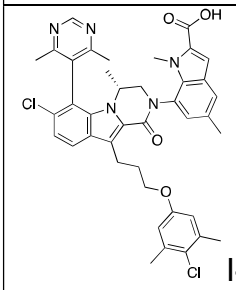
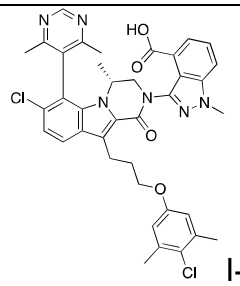
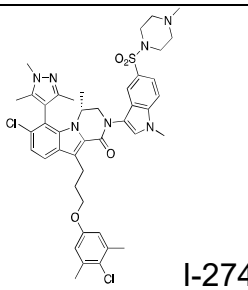
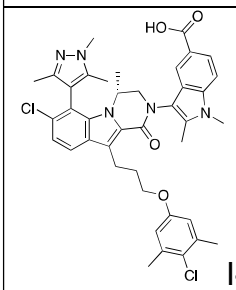
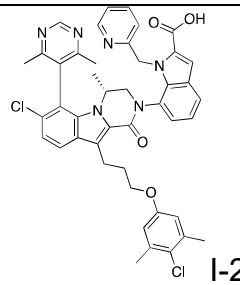
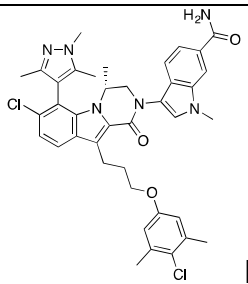
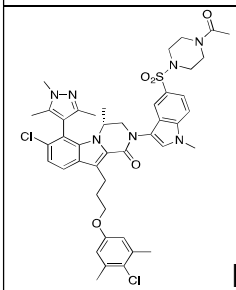
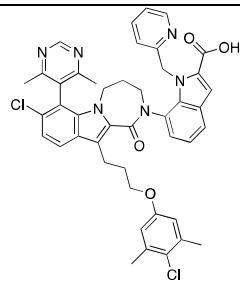
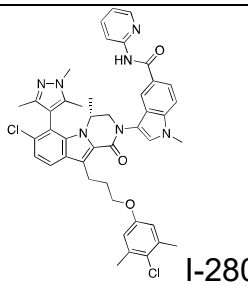
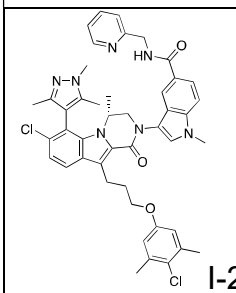
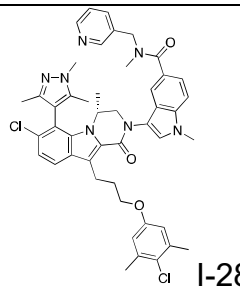
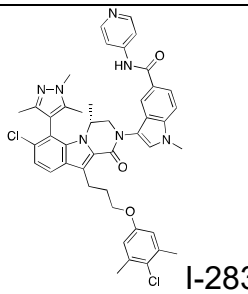

I-227

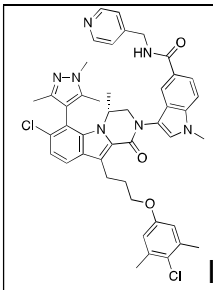
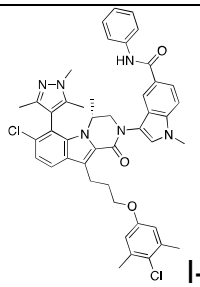
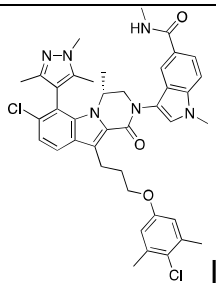
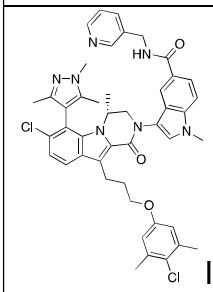
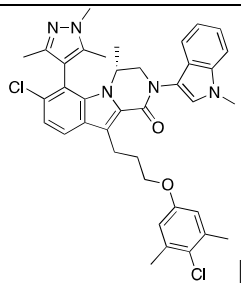
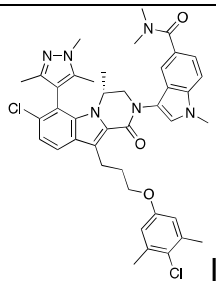
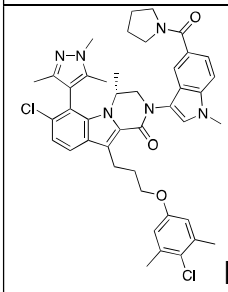
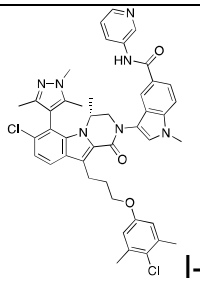
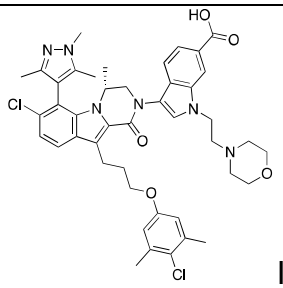
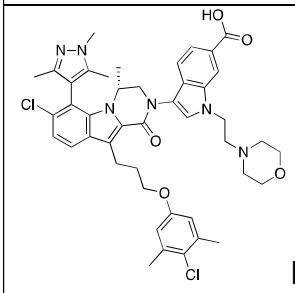
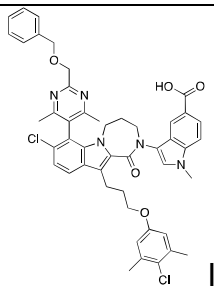
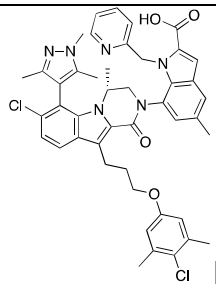
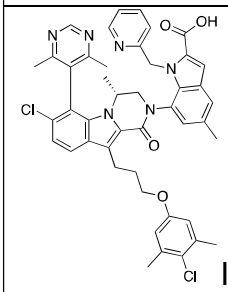
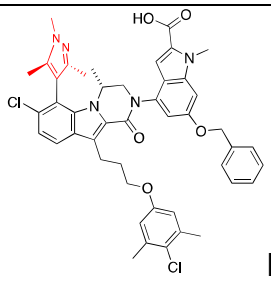
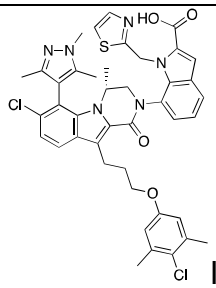
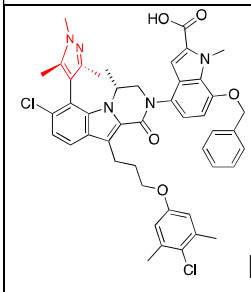
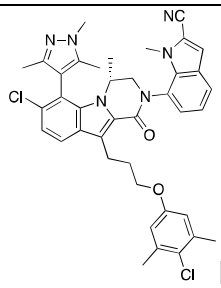
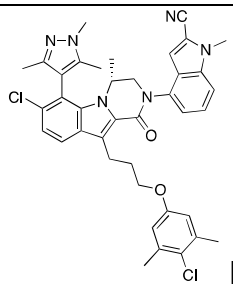

I-228

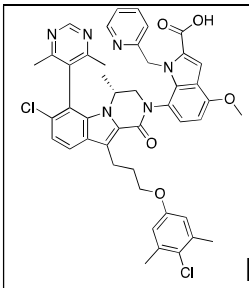
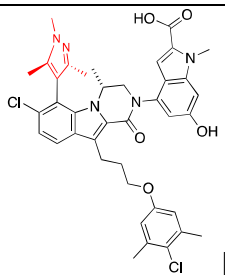
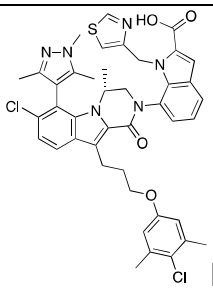
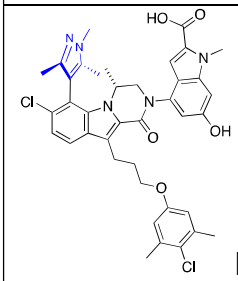
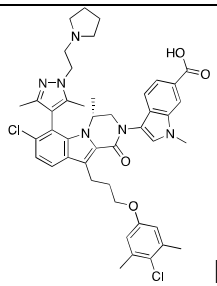
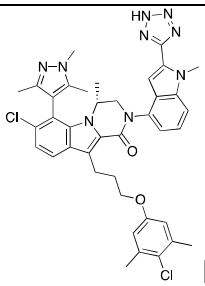
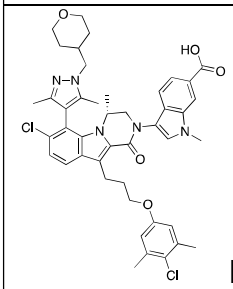
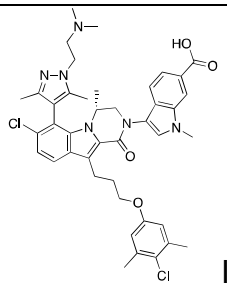
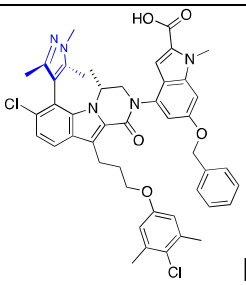
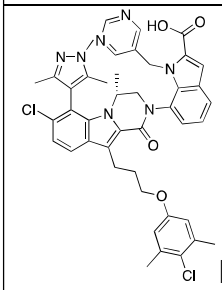
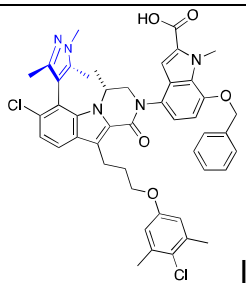
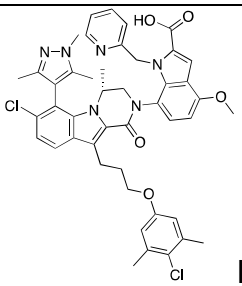
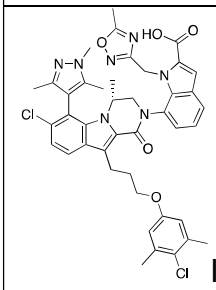
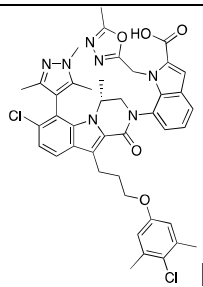
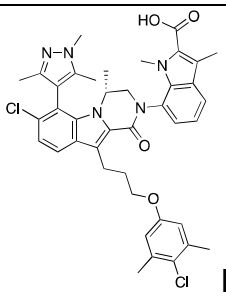
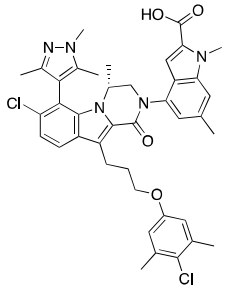
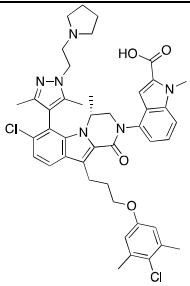
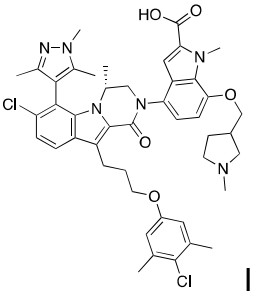

I-229

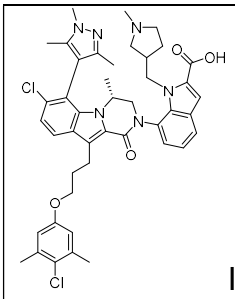
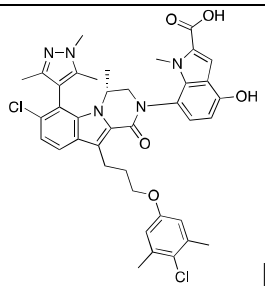
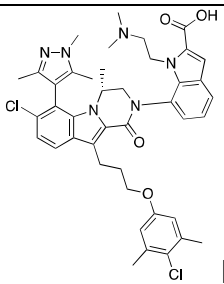
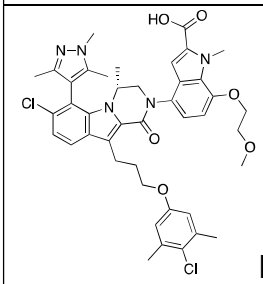
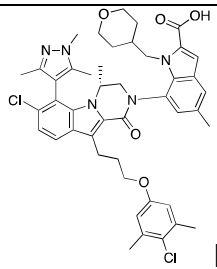
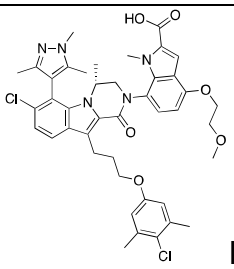
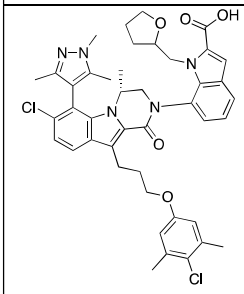
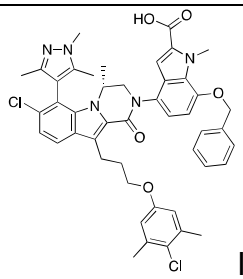
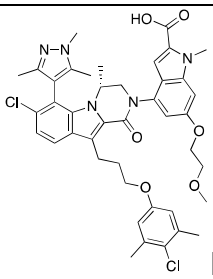
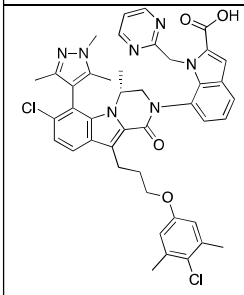
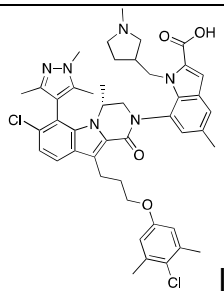
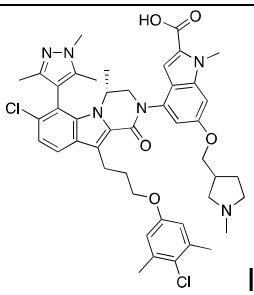
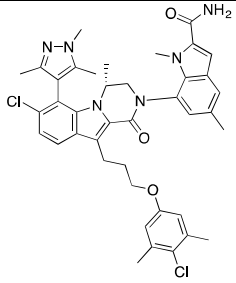
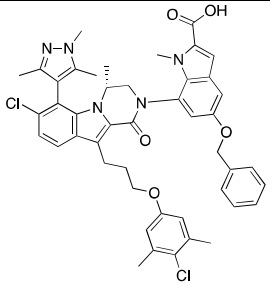
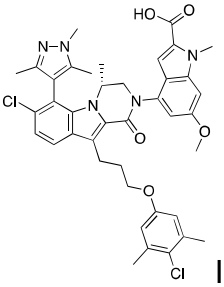
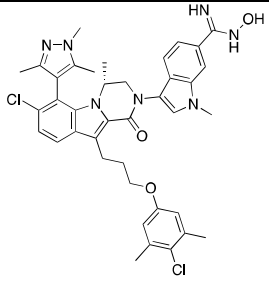
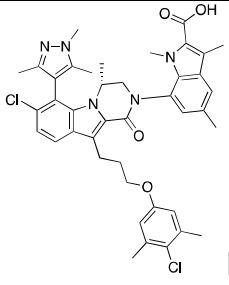
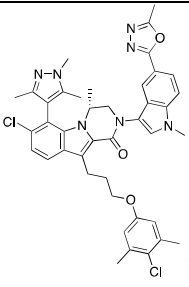
 I-230	 I-231	 I-232
 I-233	 I-234	 I-235
 I-236	 I-237	 I-238
 I-239	 I-240	 I-241
 I-242	 I-243	 I-244
 I-245	 I-246	 I-247

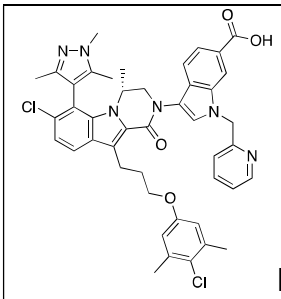
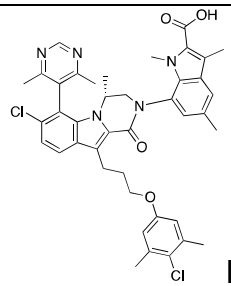
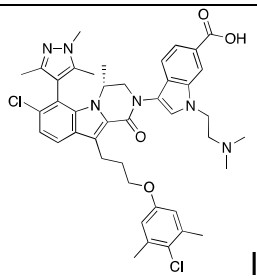
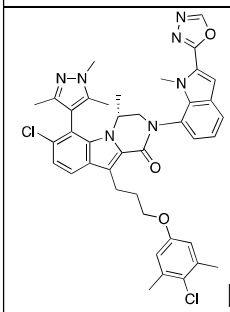
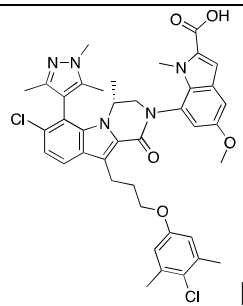
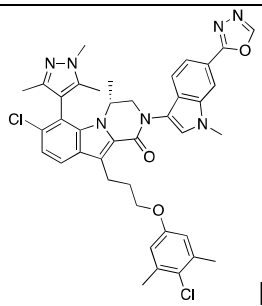
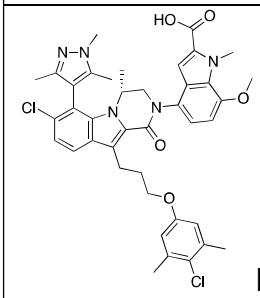
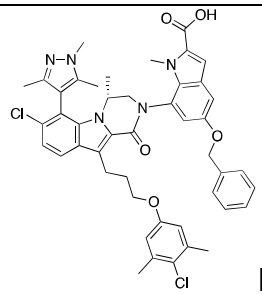
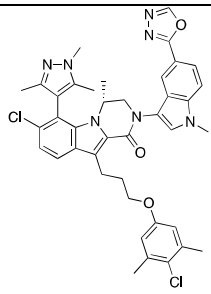
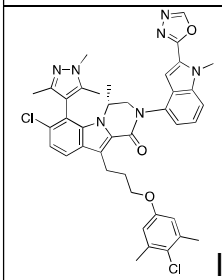
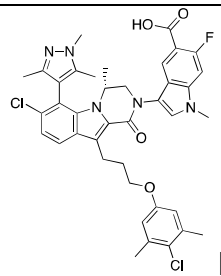
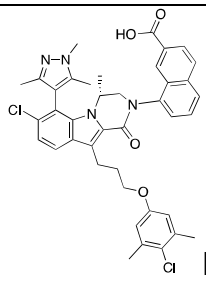
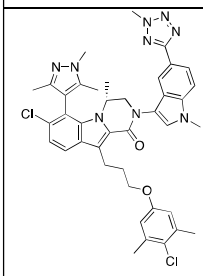
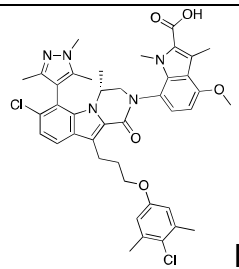
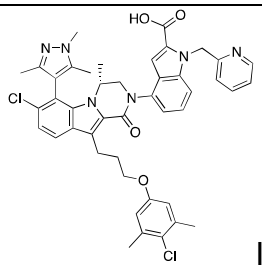
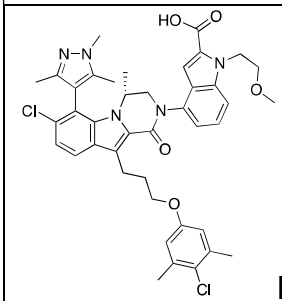
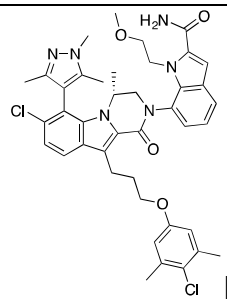
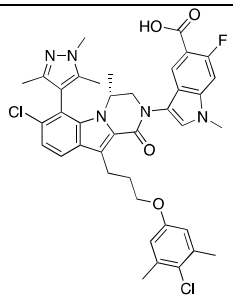
 I-248	 I-249	 I-250
 I-251	 I-252	 I-253
 I-254	 I-255	 I-256
 I-257	 I-258	 I-259
 I-260	 I-261	 I-262
 I-263	 I-264	 I-265

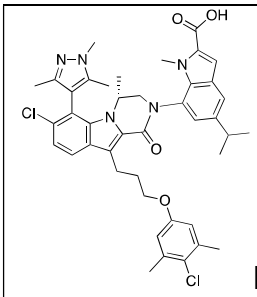
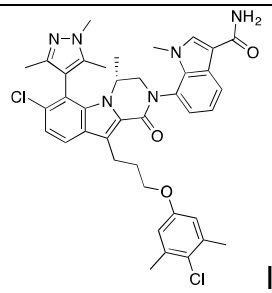
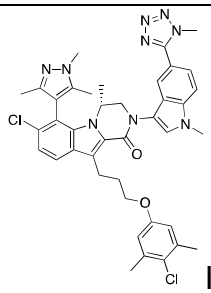
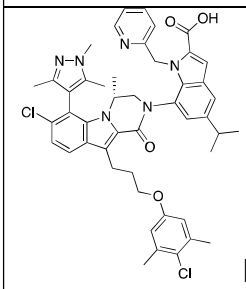
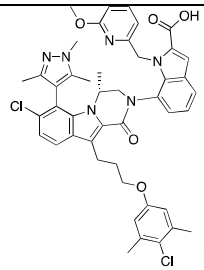
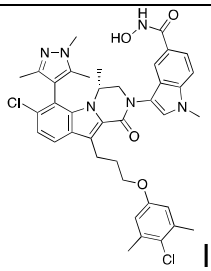
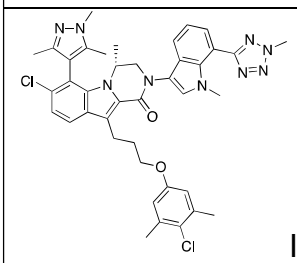
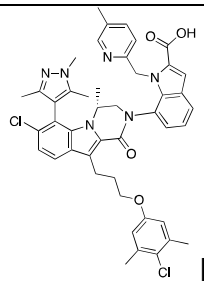
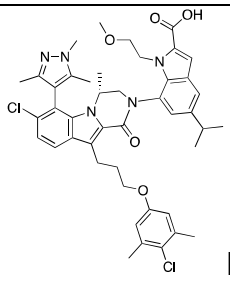
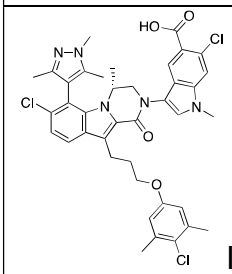
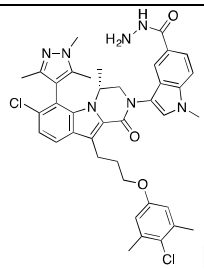
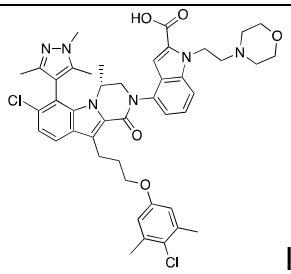
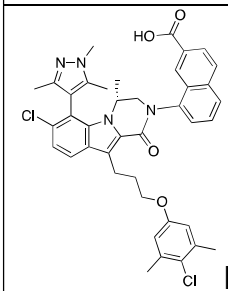
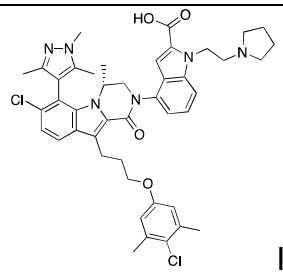
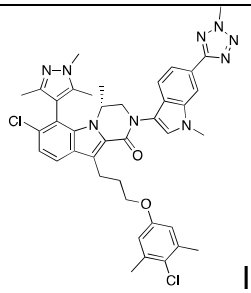
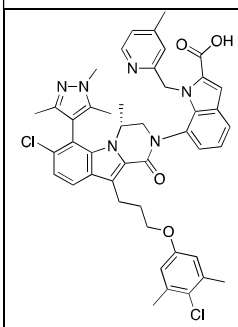
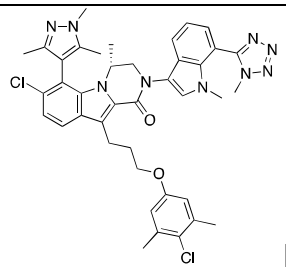
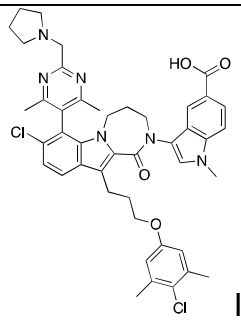
 I-266	 I-267	 I-268
 I-269	 I-270	 I-271
 I-272	 I-273	 I-274
 I-275	 I-276	 I-277
 I-278	 I-279	 I-280
 I-281	 I-282	 I-283

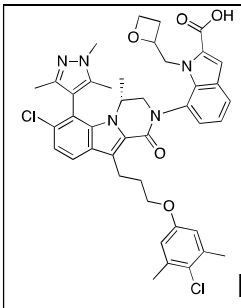
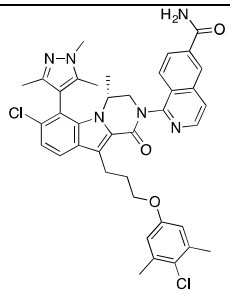
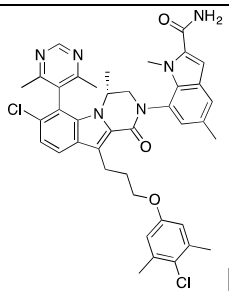
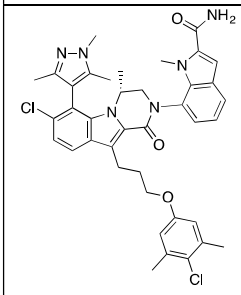
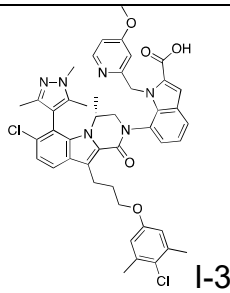
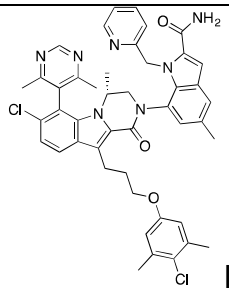
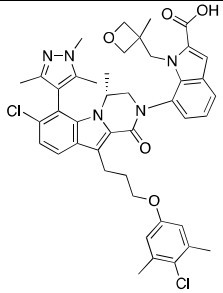
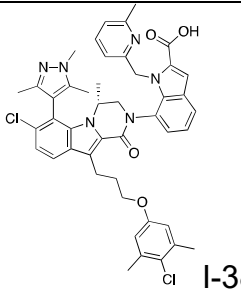
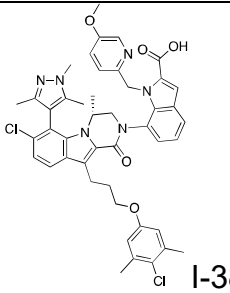
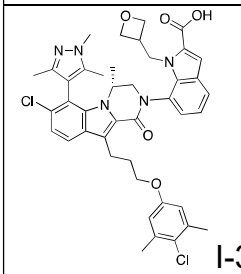
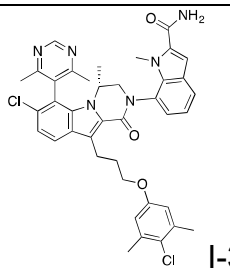
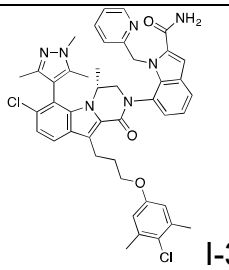
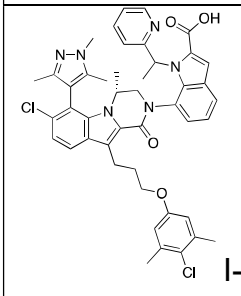
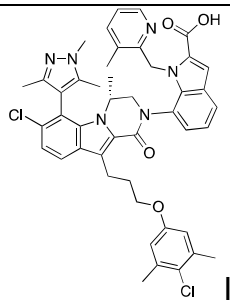
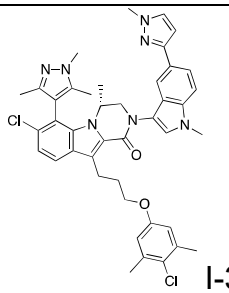
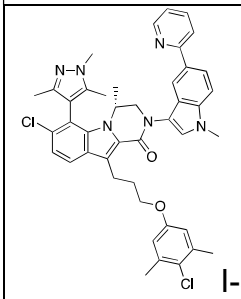
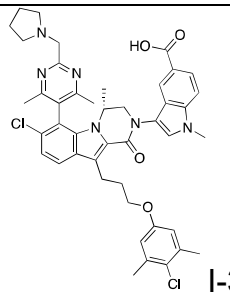
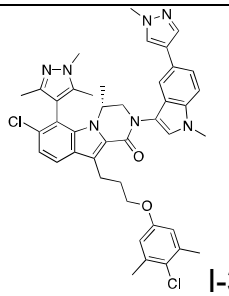
 I-284	 I-285	 I-286
 I-287	 I-288	 I-289
 I-290	 I-291	 I-292
 I-293	 I-294	 I-295
 I-296	 I-297	 I-298
 I-299	 I-300	 I-301

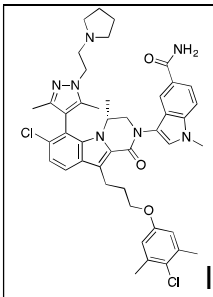
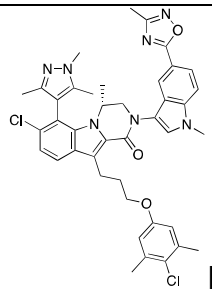
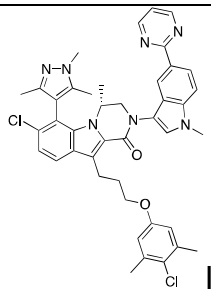
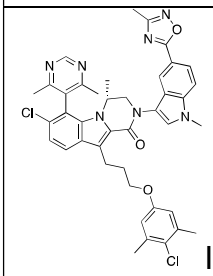
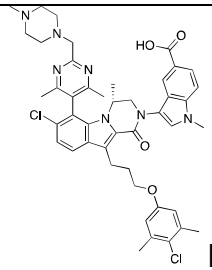
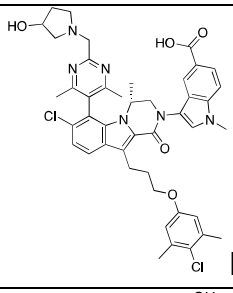
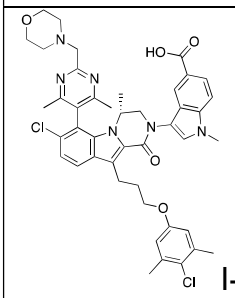
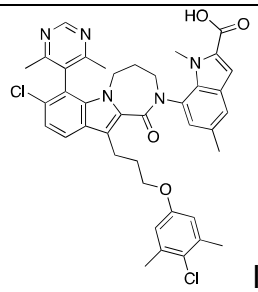
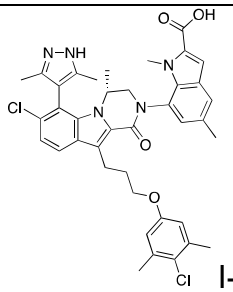
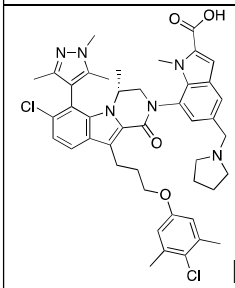
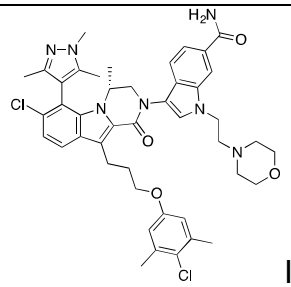
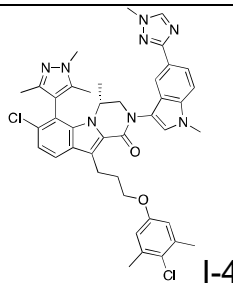
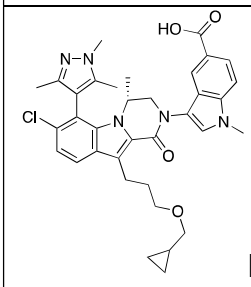
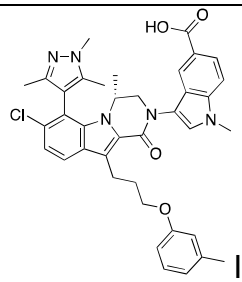
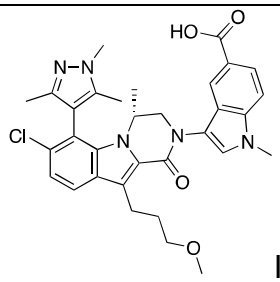
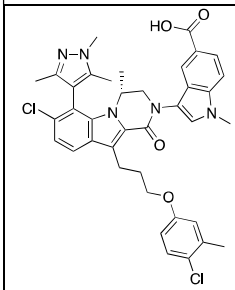
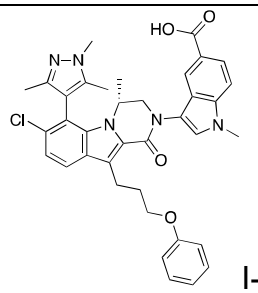
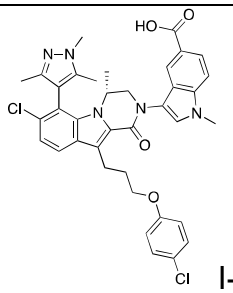
 I-302	 I-303	 I-304
 I-305	 I-306	 I-307
 I-308	 I-309	 I-310
 I-311	 I-312	 I-313
 I-314	 I-315	 I-316
 I-317	 I-318	 I-319

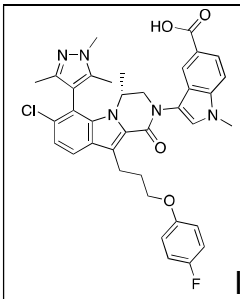
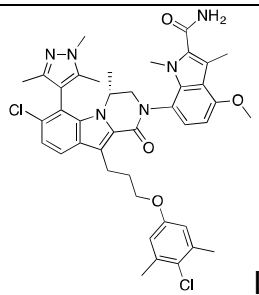
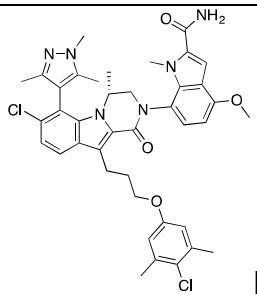
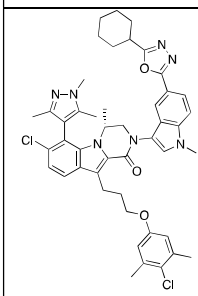
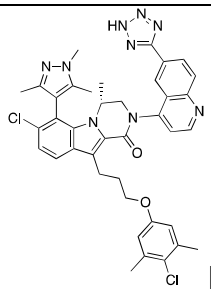
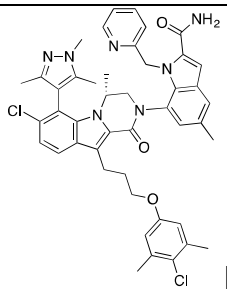
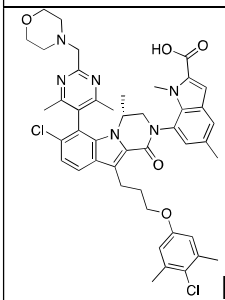
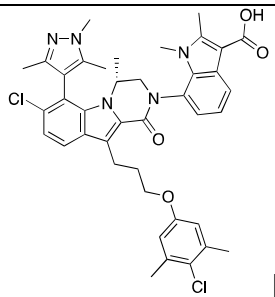
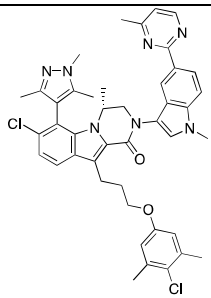
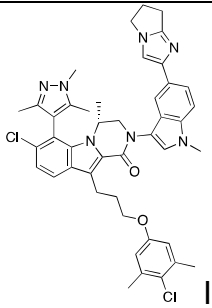
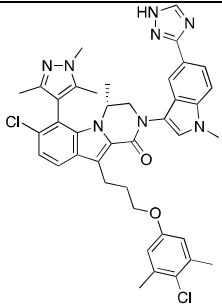
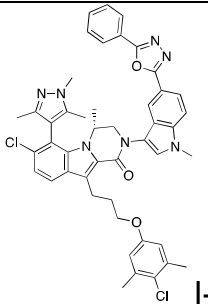
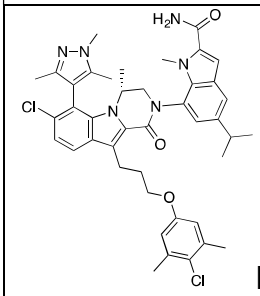
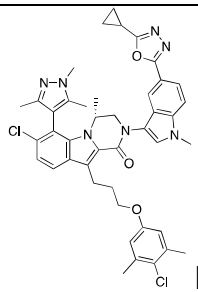
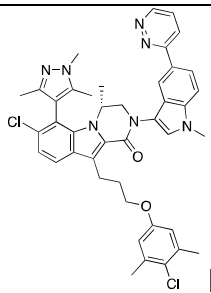
 I-320	 I-321	 I-322
 I-323	 I-324	 I-325
 I-326	 I-327	 I-328
 I-329	 I-330	 I-331
 I-332	 I-333	 I-334
 I-335	 I-336	 I-337

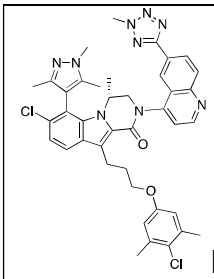
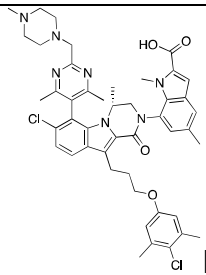
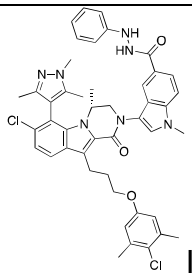
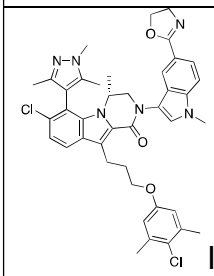
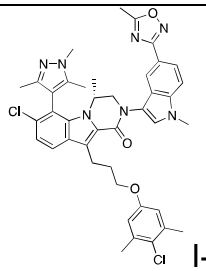
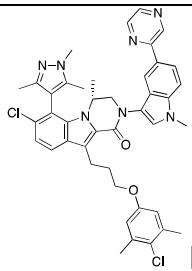
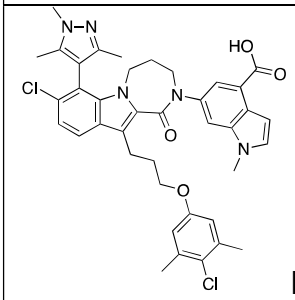
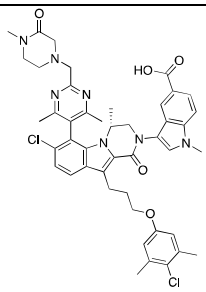
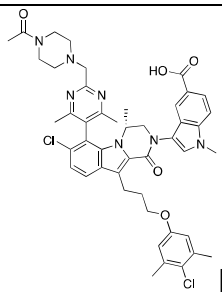
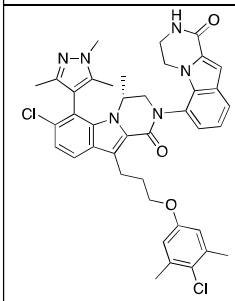
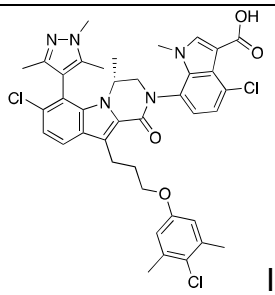
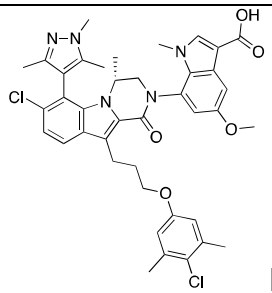
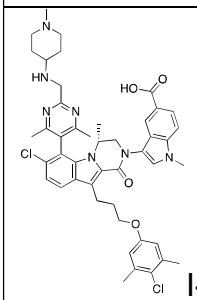
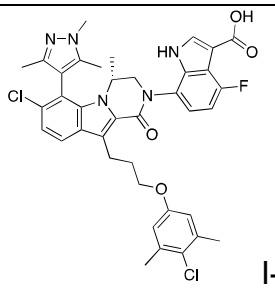
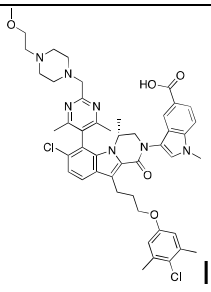
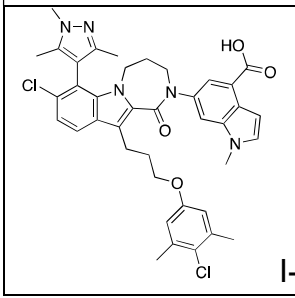
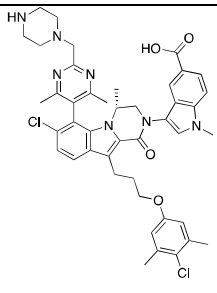
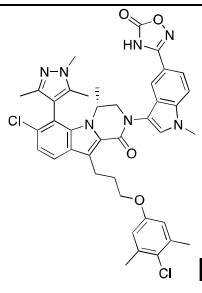
 I-338	 I-339	 I-340
 I-341	 I-342	 I-343
 I-344	 I-345	 I-346
 I-347	 I-348	 I-349
 I-350	 I-351	 I-352
 I-353	 I-354	 I-355

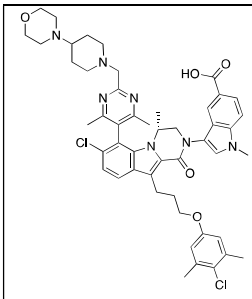
 I-356	 I-357	 I-358
 I-359	 I-360	 I-361
 I-362	 I-363	 I-364
 I-365	 I-366	 I-367
 I-368	 I-369	 I-370
 I-371	 I-372	 I-373

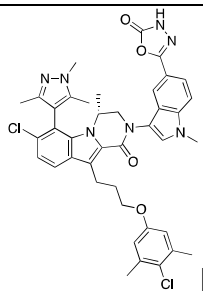
 I-374	 I-375	 I-376
 I-377	 I-378	 I-379
 I-380	 I-381	 I-382
 I-383	 I-384	 I-385
 I-386	 I-387	 I-388
 I-389	 I-390	 I-391

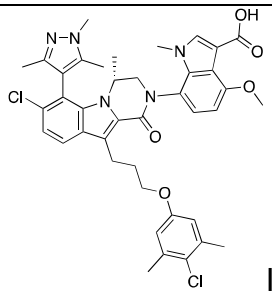
 I-392	 I-393	 I-394
 I-395	 I-396	 I-397
 I-398	 I-399	 I-400
 I-401	 I-402	 I-403
 I-404	 I-405	 I-406
 I-407	 I-408	 I-409

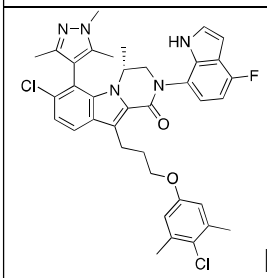
 I-410	 I-411	 I-412
 I-413	 I-414	 I-415
 I-416	 I-417	 I-418
 I-419	 I-420	 I-421
 I-422	 I-423	 I-424

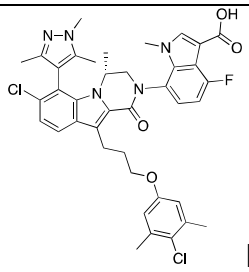
 I-425	 I-426	 I-427
 I-428	 I-429	 I-430
 I-431	 I-432	 I-433
 I-434	 I-435	 I-436
 I-437	 I-438	 I-439
 I-440	 I-441	 I-442

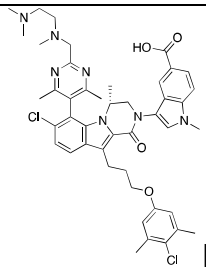

I-443

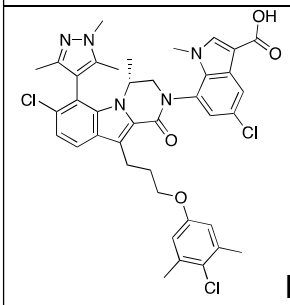

I-444

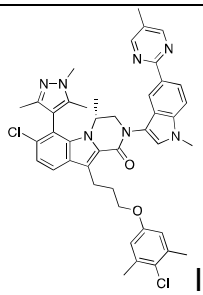

I-445

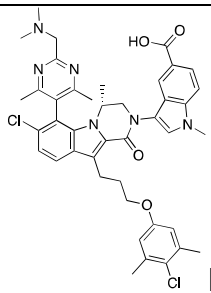

I-446

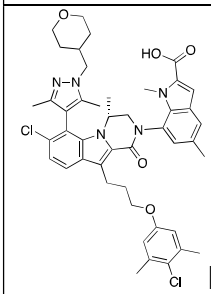

I-447

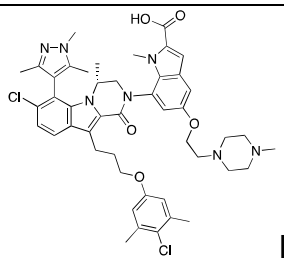

I-448

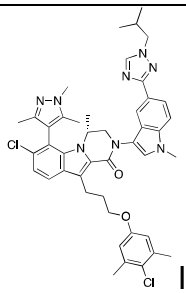

I-449

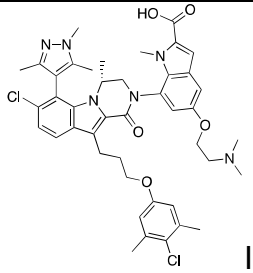

I-450

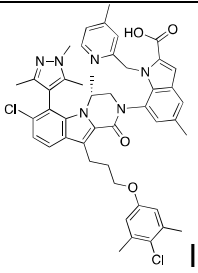

I-451

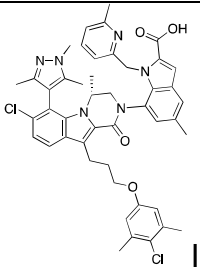

I-452

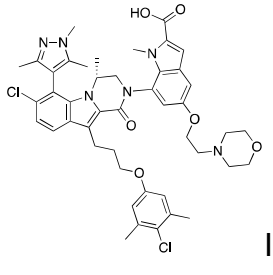

I-453

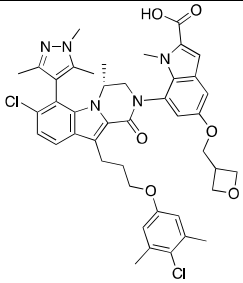

I-454

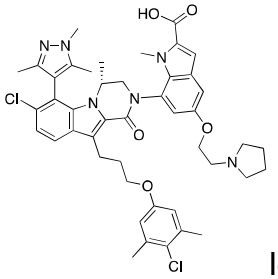

I-455

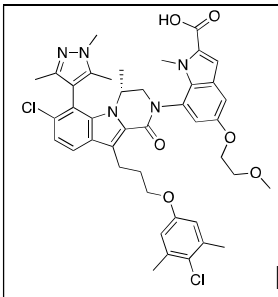
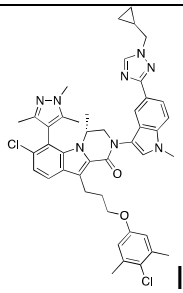
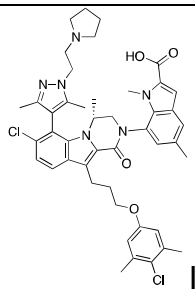
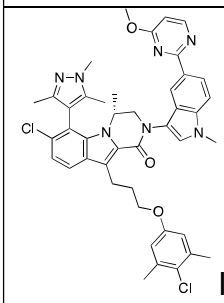
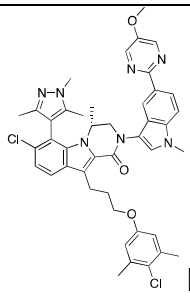
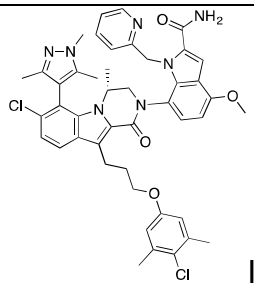
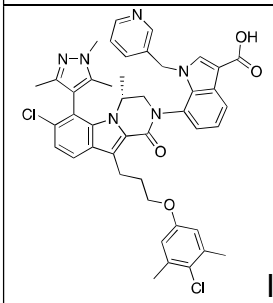
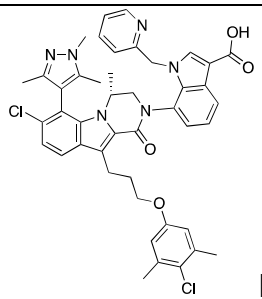
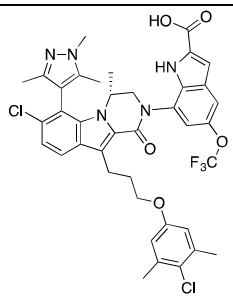
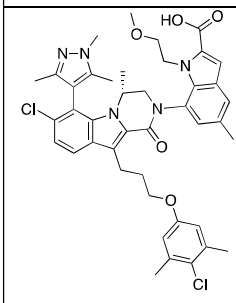
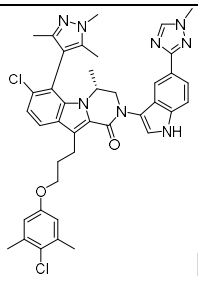
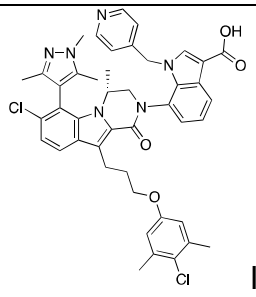
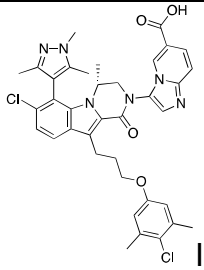
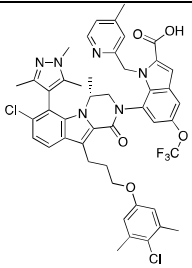
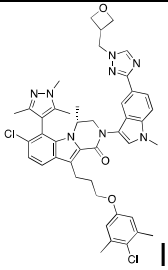
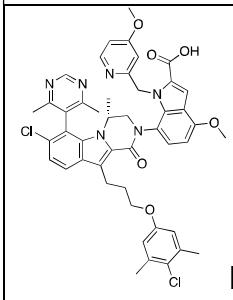
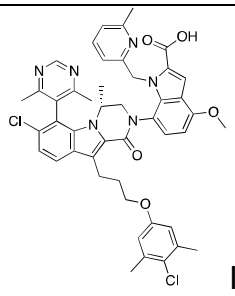
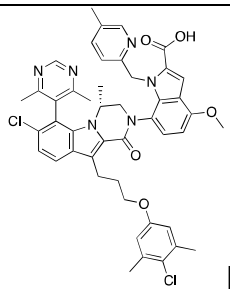

I-456

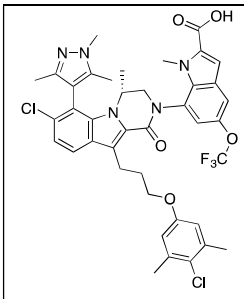
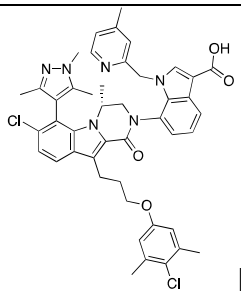
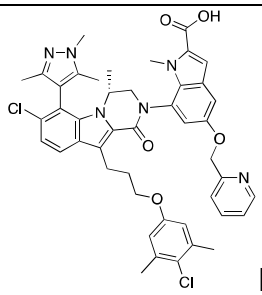
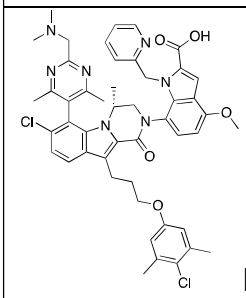
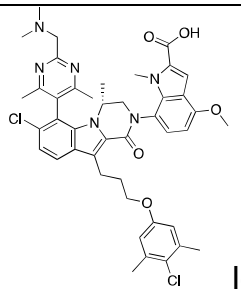
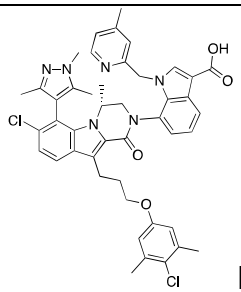
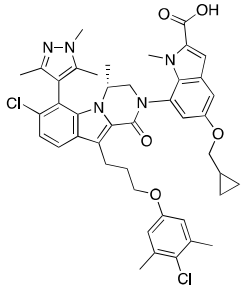
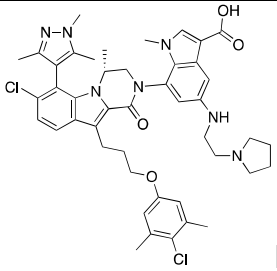
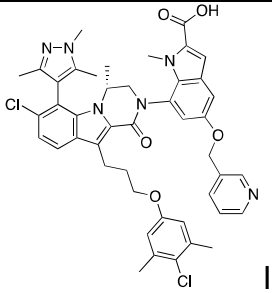
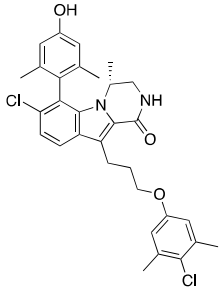
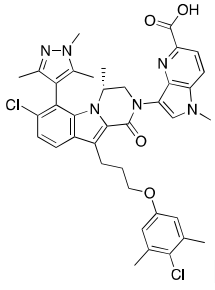
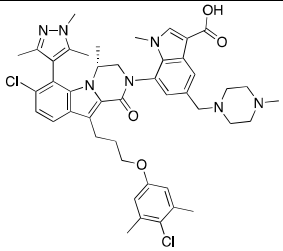
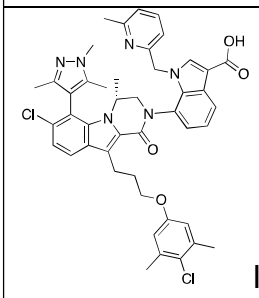
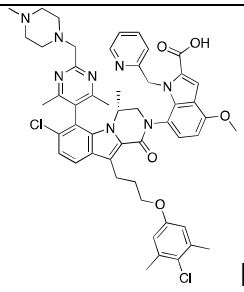
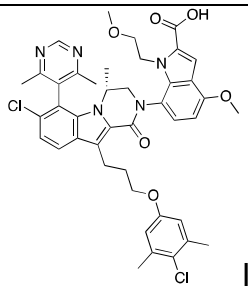
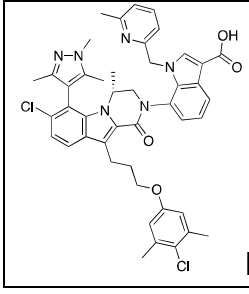
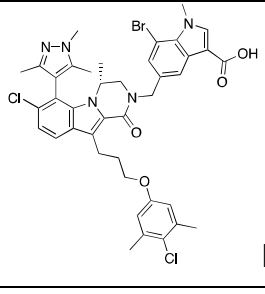
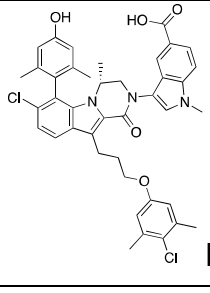

I-457

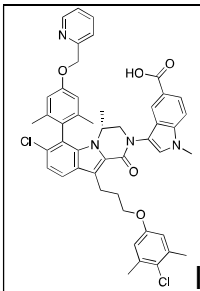
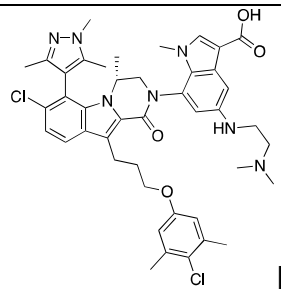
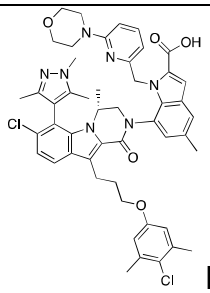
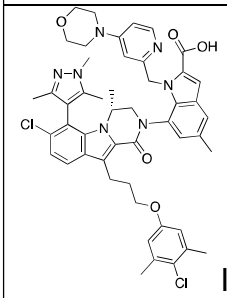
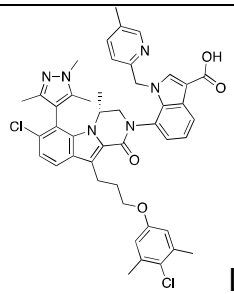
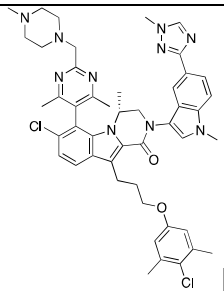
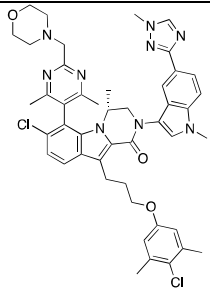
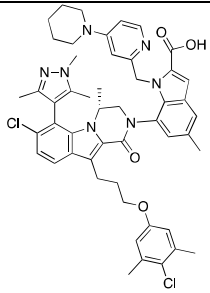
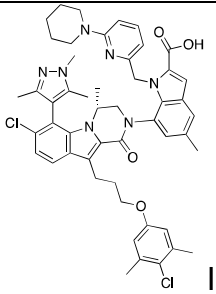
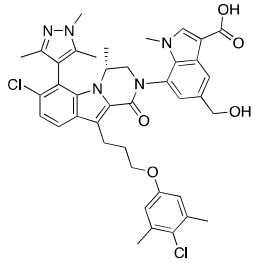
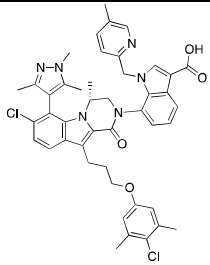
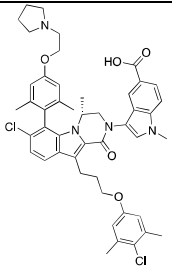
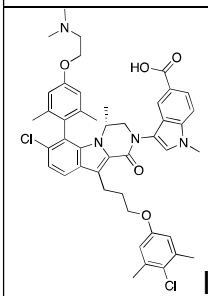
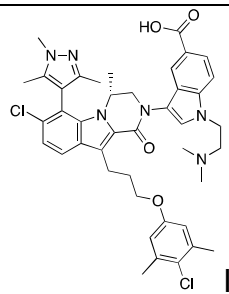
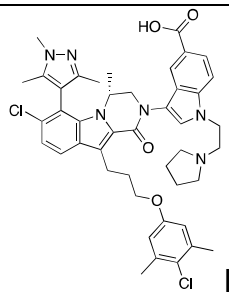
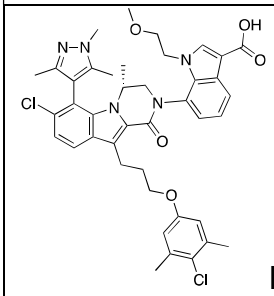
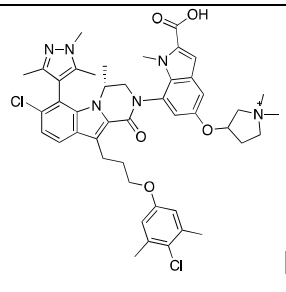
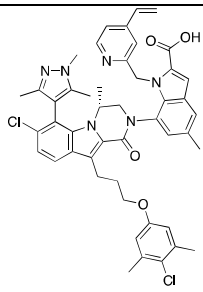

I-458

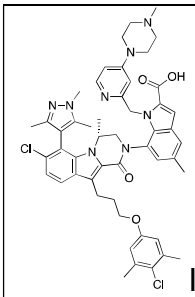
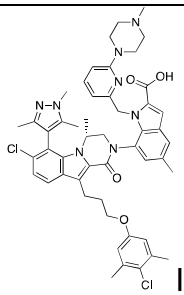
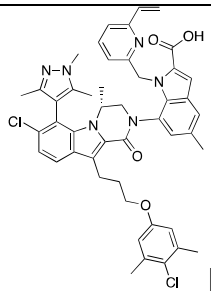
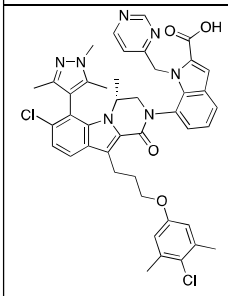
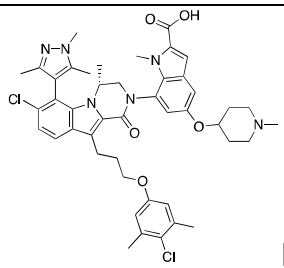
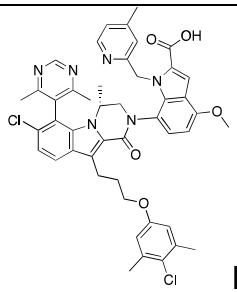
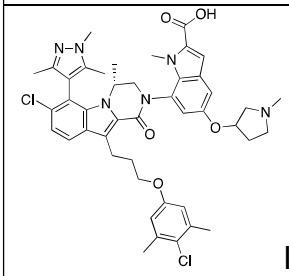
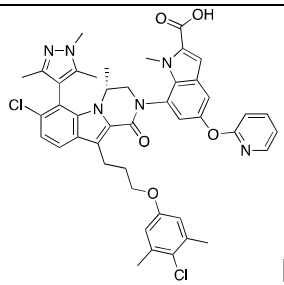
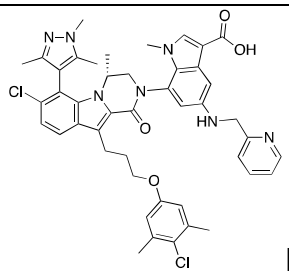
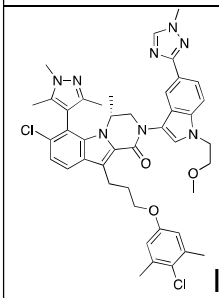
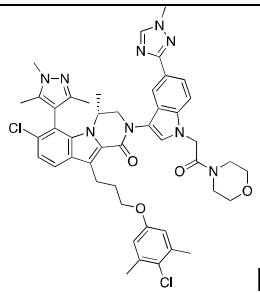
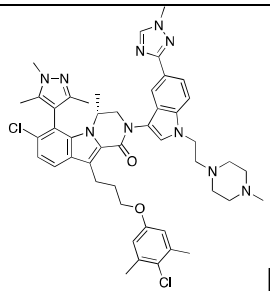
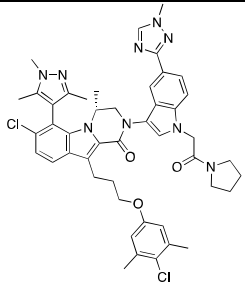
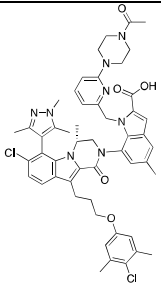
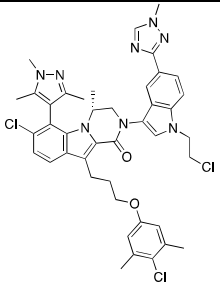
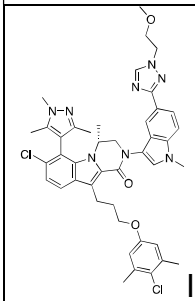
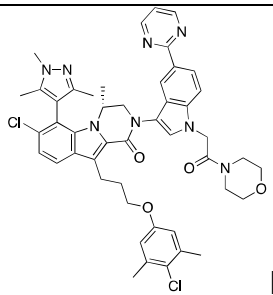
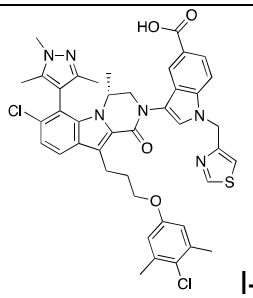

I-459

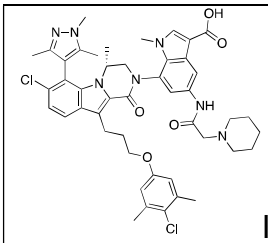
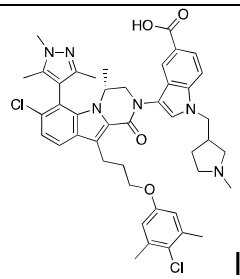
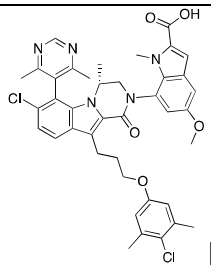
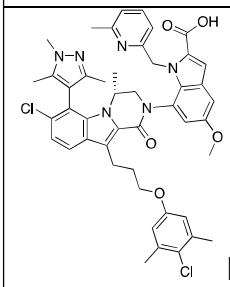
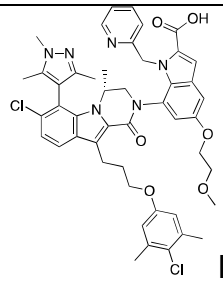
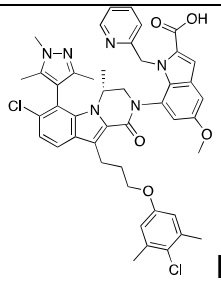
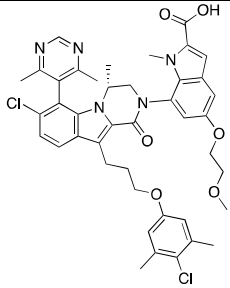
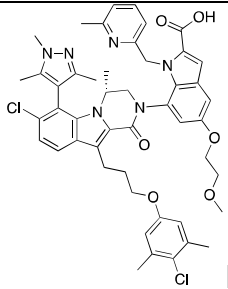
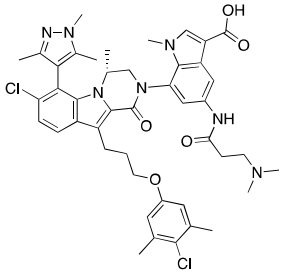
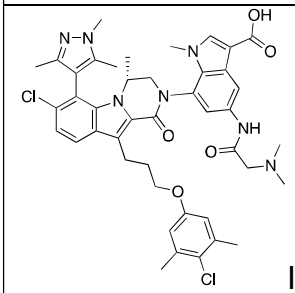
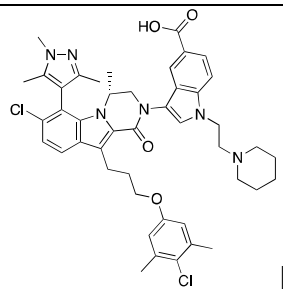
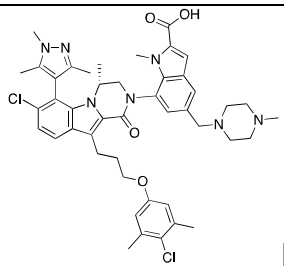
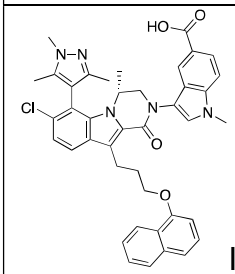
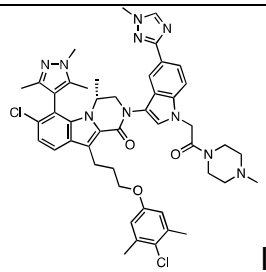
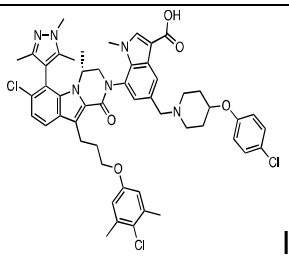
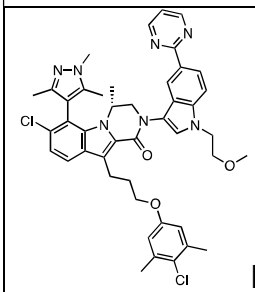
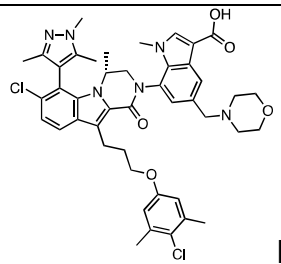
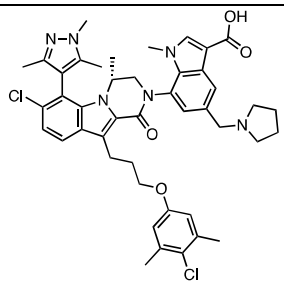

I-460

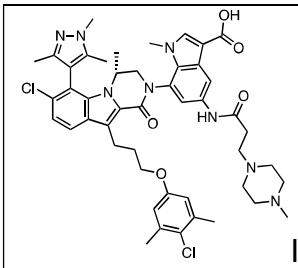
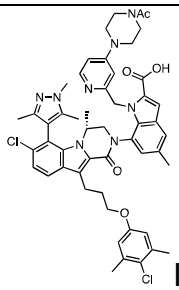
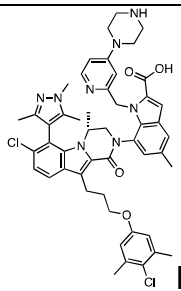
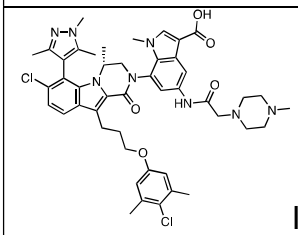
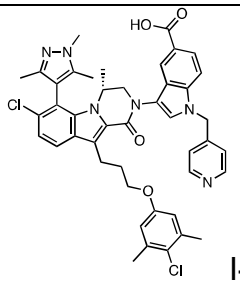
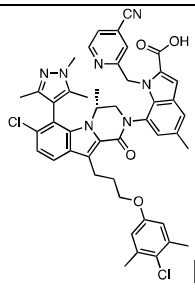
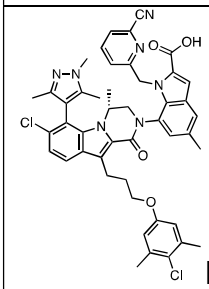
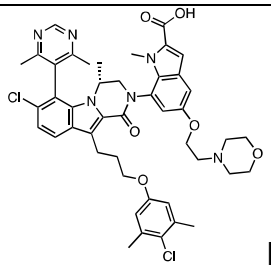
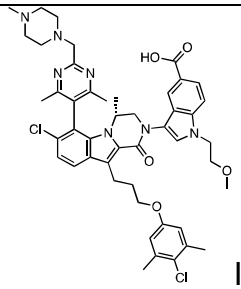
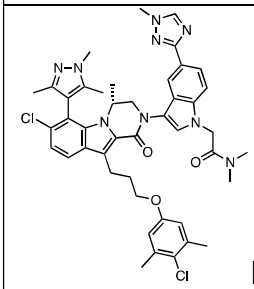
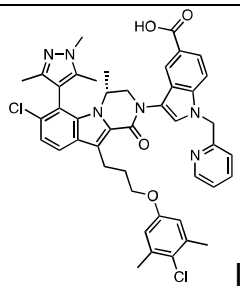
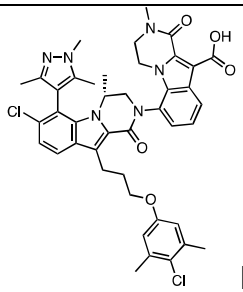
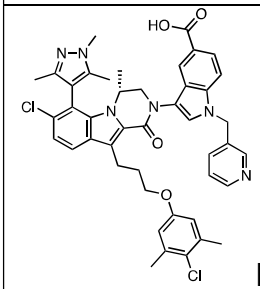
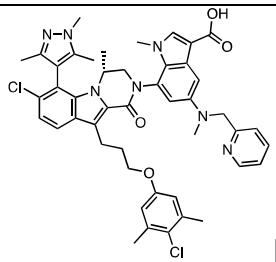
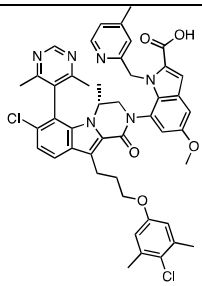
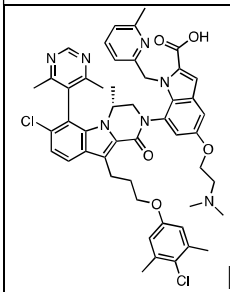
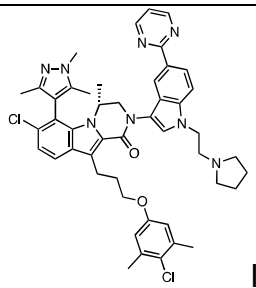
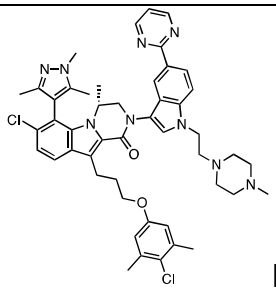
 I-461	 I-462	 I-463
 I-464	 I-465	 I-466
 I-467	 I-468	 I-469
 I-470	 I-471	 I-472
 I-473	 I-474	 I-475
 I-476	 I-477	 I-478

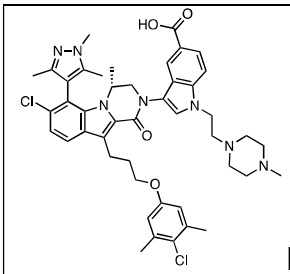
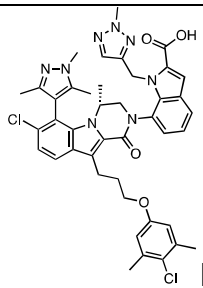
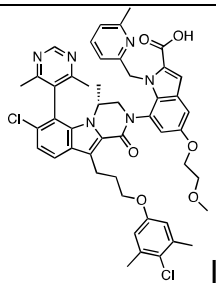
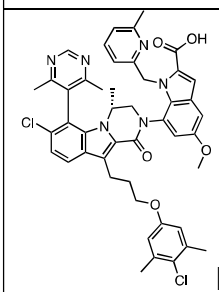
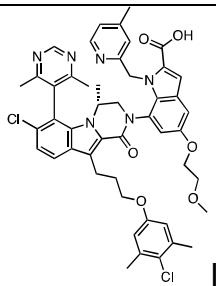
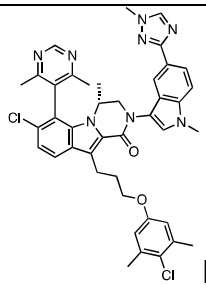
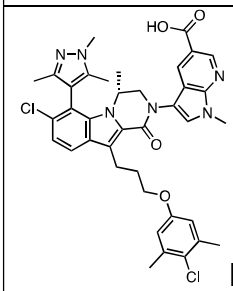
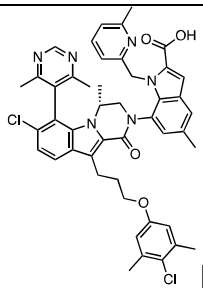
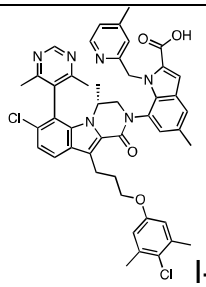
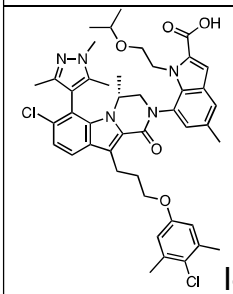
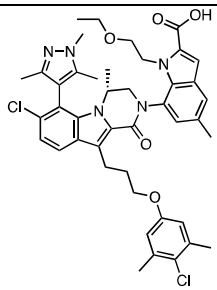
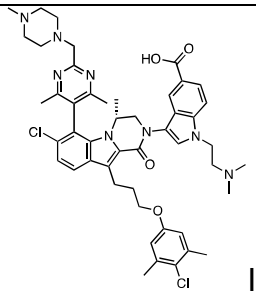
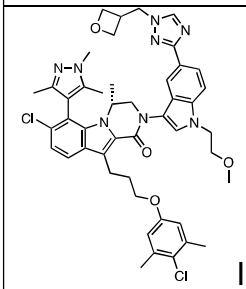
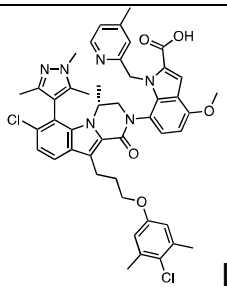
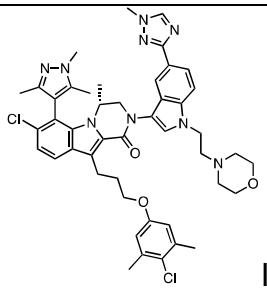
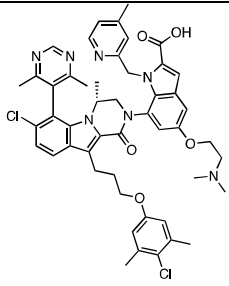
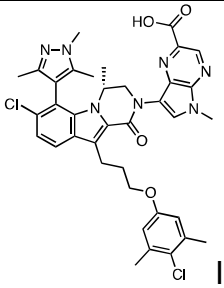
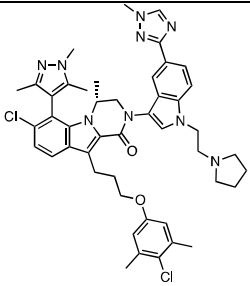
 I-479	 I-480	 I-481
 I-482	 I-483	 I-484
 I-485	 I-486	 I-487
 I-488	 I-489	 I-490
 I-491	 I-492	 I-493
 I-494	 I-495	 I-496

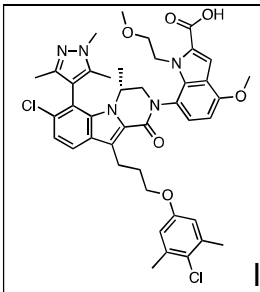
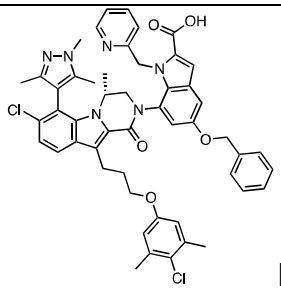
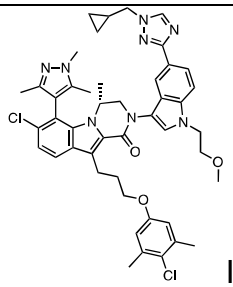
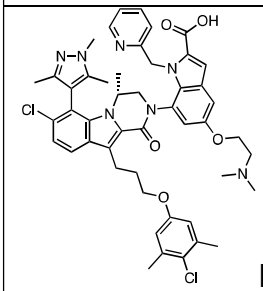
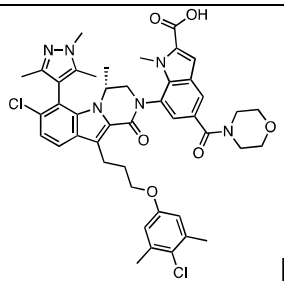
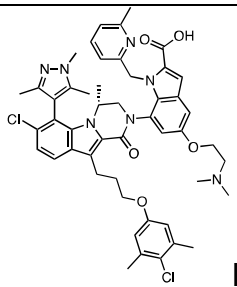
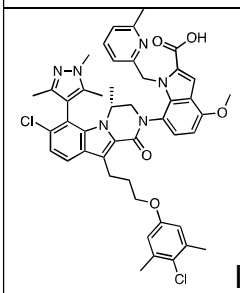
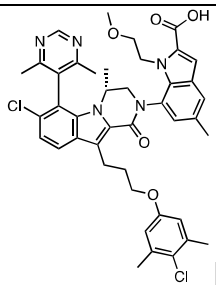
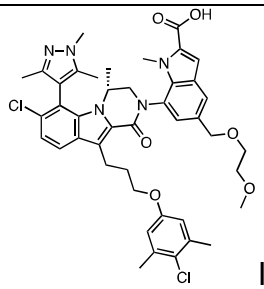
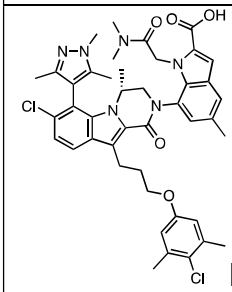
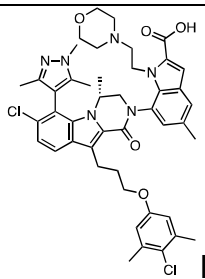
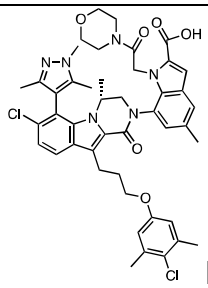
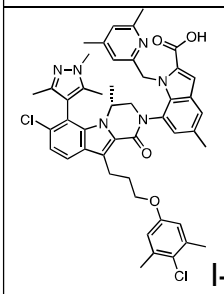
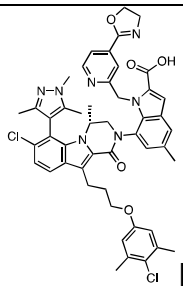
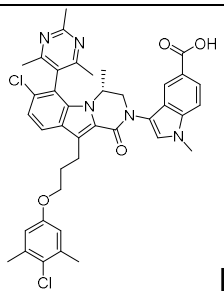
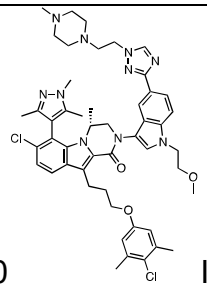
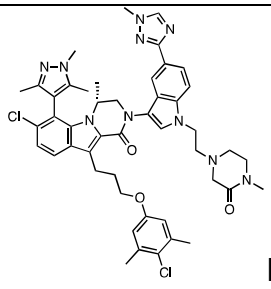
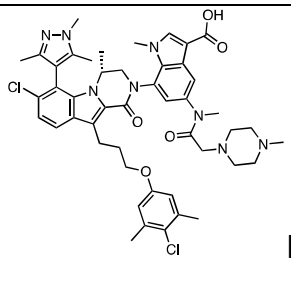
 I-497	 I-498	 I-499
 I-500	 I-501	 I-502
 I-503	 I-504	 I-505
 I-506	 I-507	 I-508
 I-509	 I-510	 I-511
 I-512	 I-513	 I-514

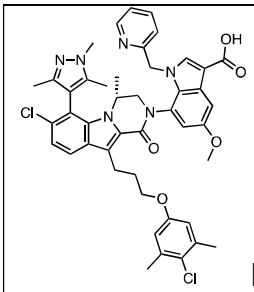
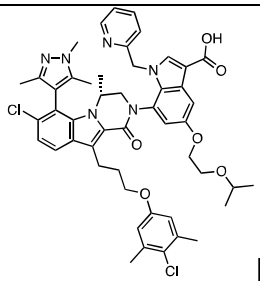
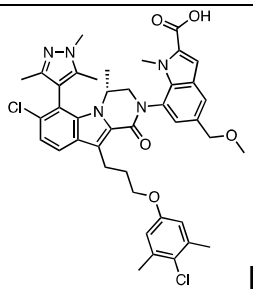
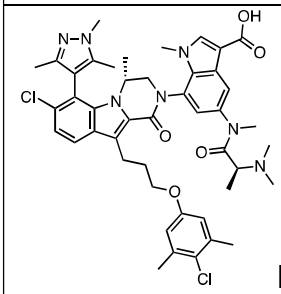
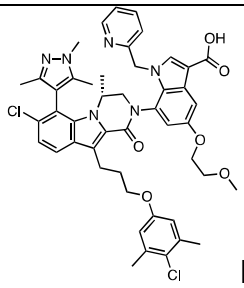
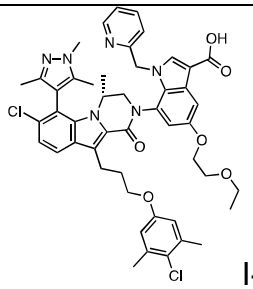
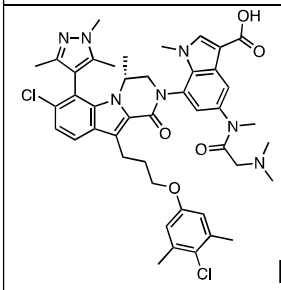
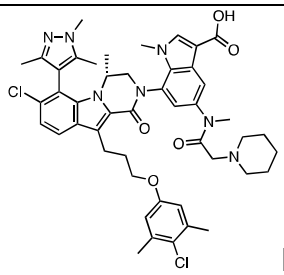
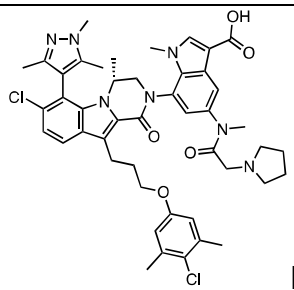
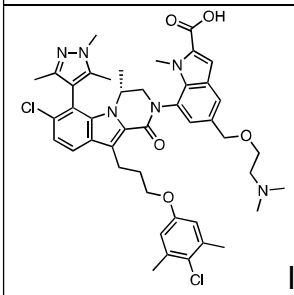
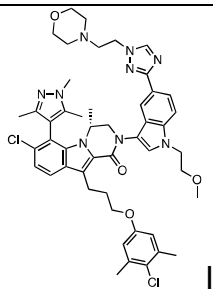
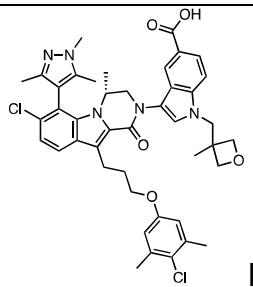
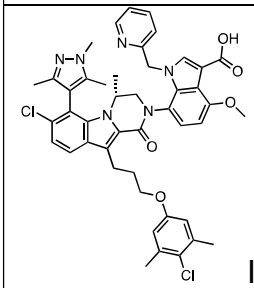
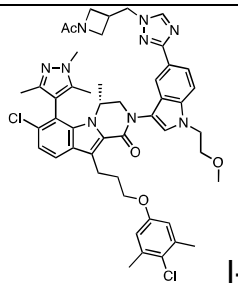
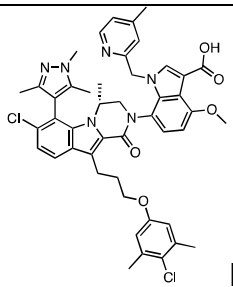
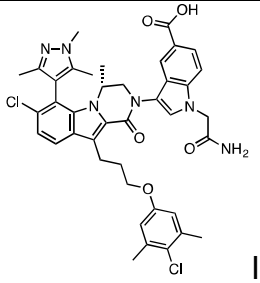
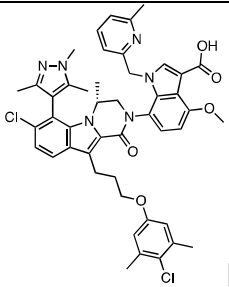
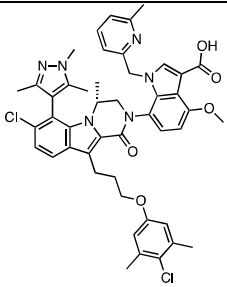
 I-515	 I-516	 I-517
 I-518	 I-519	 I-520
 I-521	 I-522	 I-523
 I-524	 I-525	 I-526
 I-527	 I-528	 I-529
 I-530	 I-531	 I-532

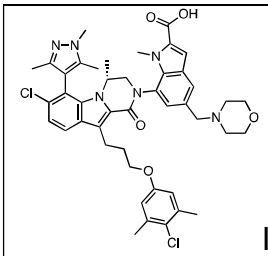
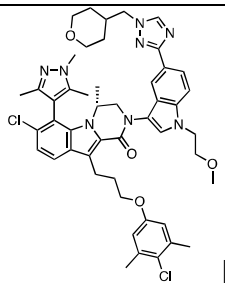
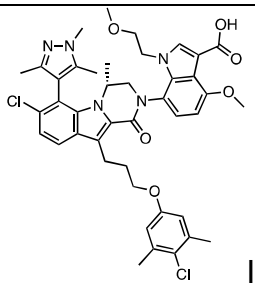
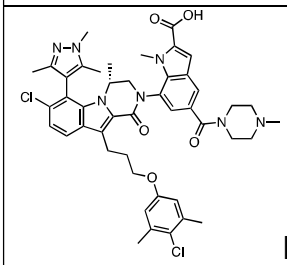
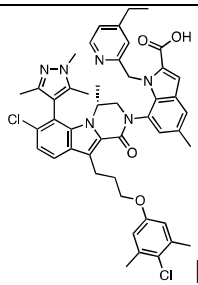
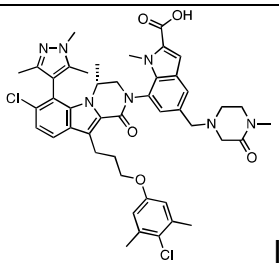
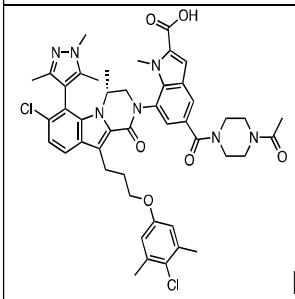
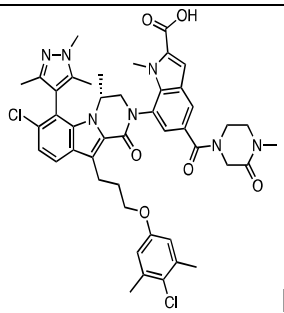
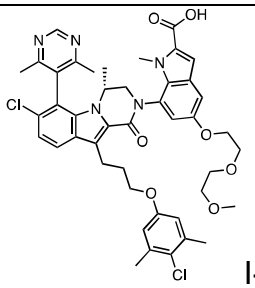
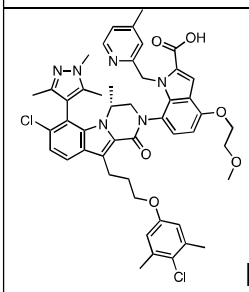
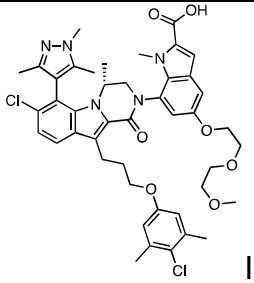
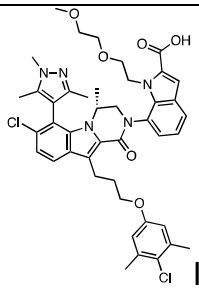
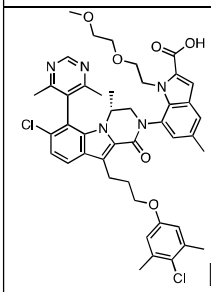
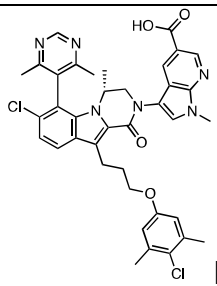
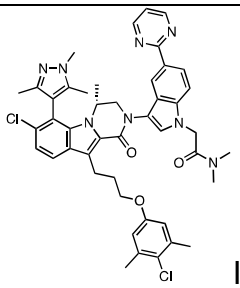
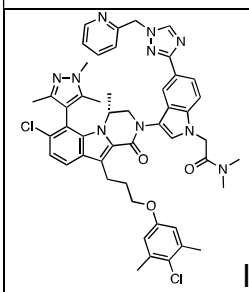
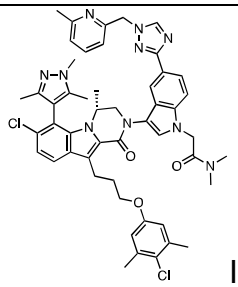
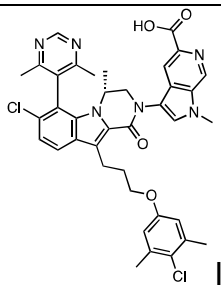
 I-533	 I-534	 I-535
 I-536	 I-537	 I-538
 I-539	 I-540	 I-541
 I-542	 I-543	 I-544
 I-545	 I-546	 I-547
 I-548	 I-549	 I-550

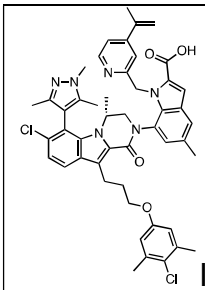
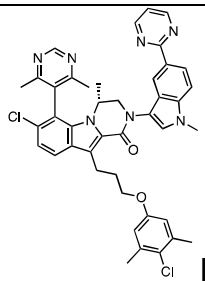
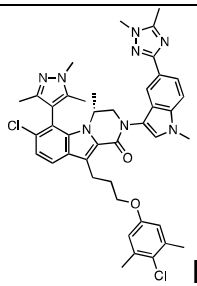
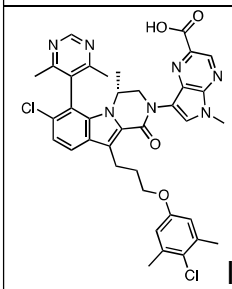
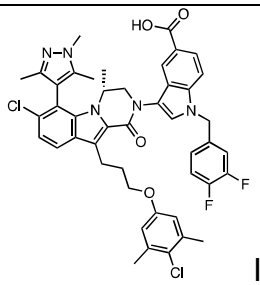
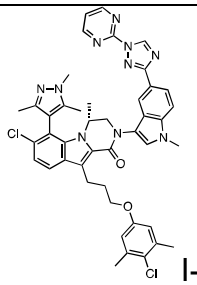
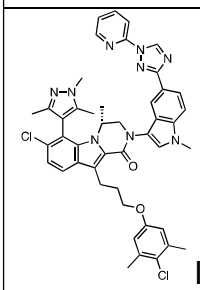
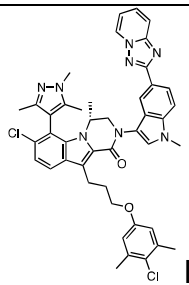
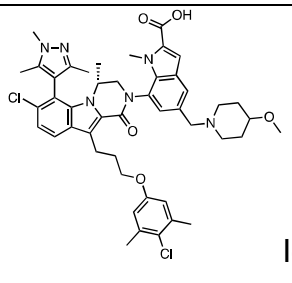
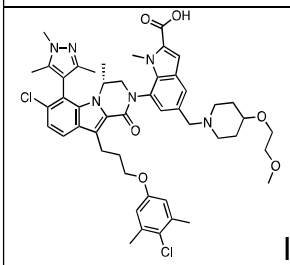
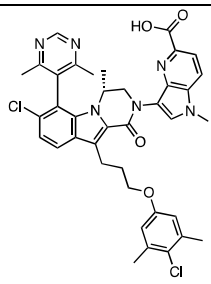
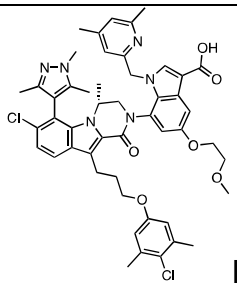
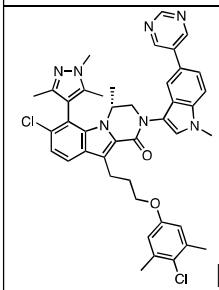
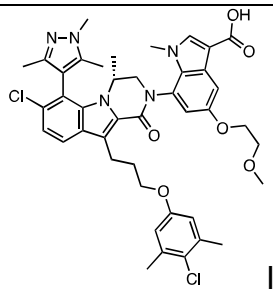
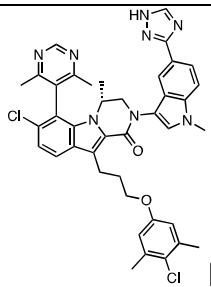
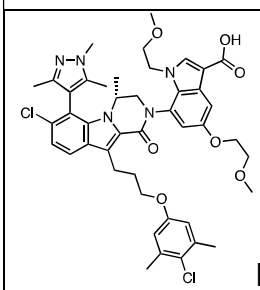
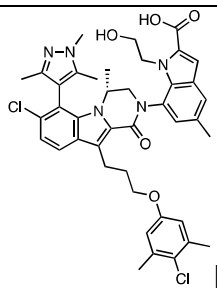
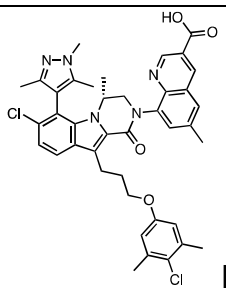
 I-551	 I-552	 I-553
 I-554	 I-555	 I-556
 I-557	 I-558	 I-559
 I-560	 I-561	 I-562
 I-563	 I-564	 I-565
 I-566	 I-567	 I-568

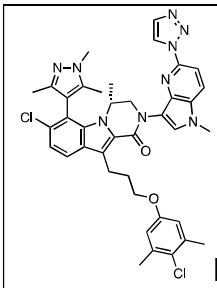
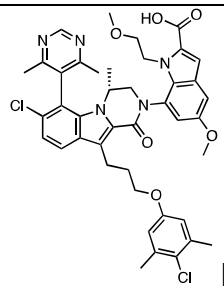
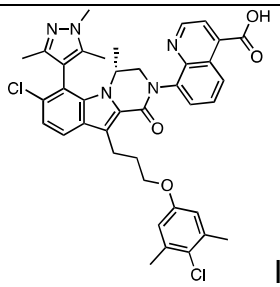
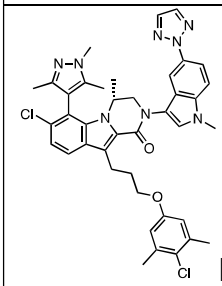
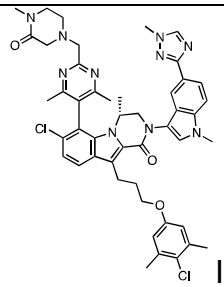
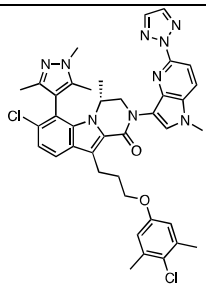
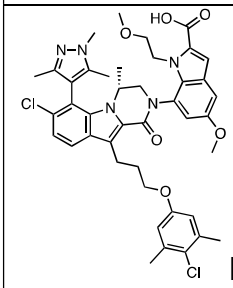
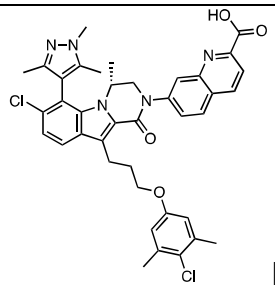
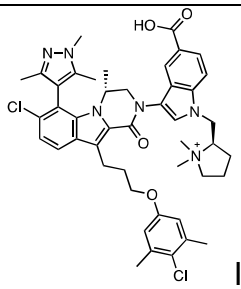
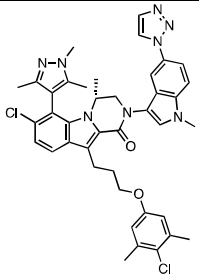
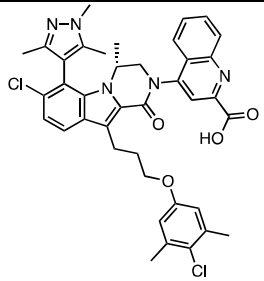
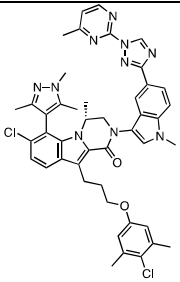
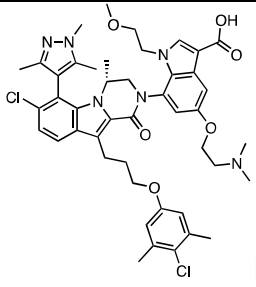
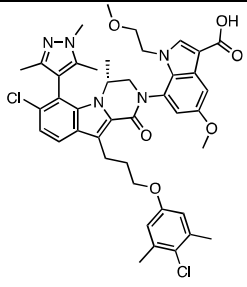
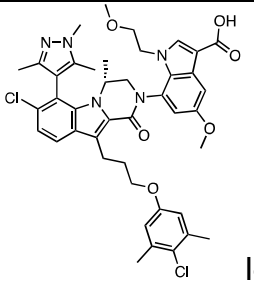
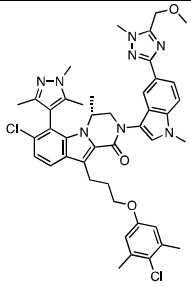
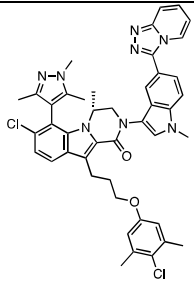
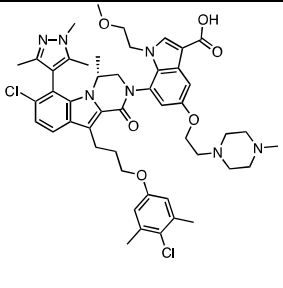
 I-569	 I-570	 I-571
 I-572	 I-573	 I-574
 I-575	 I-576	 I-577
 I-578	 I-579	 I-580
 I-581	 I-582	 I-583
 I-584	 I-585	 I-586

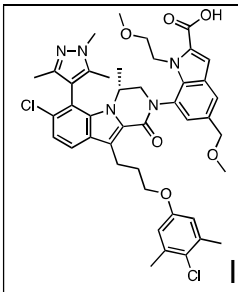
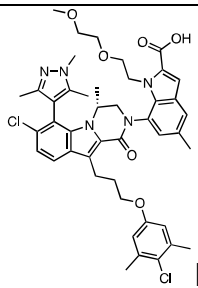
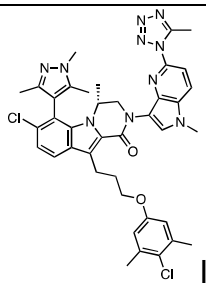
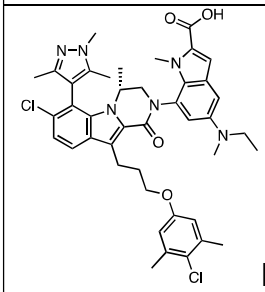
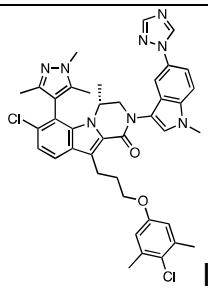
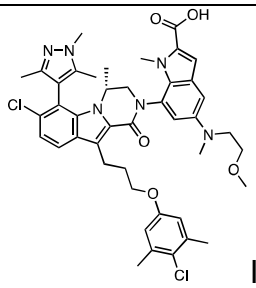
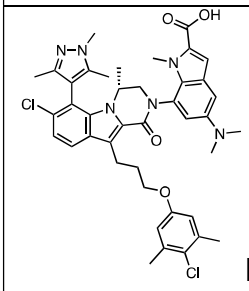
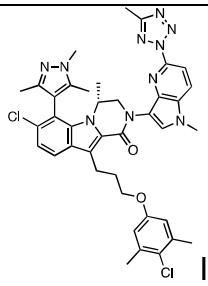
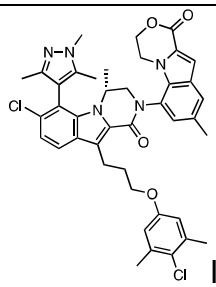
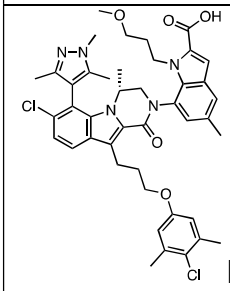
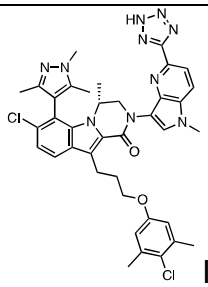
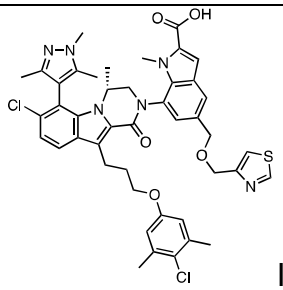
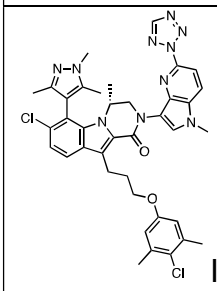
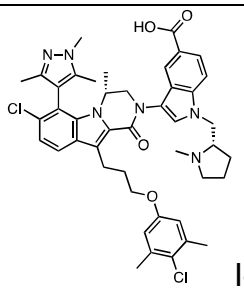
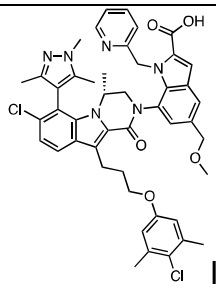
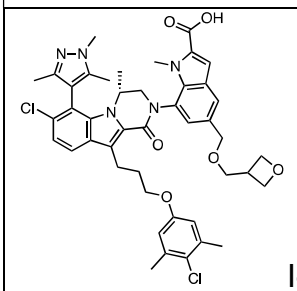
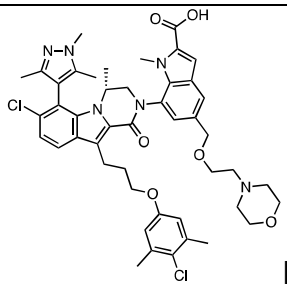
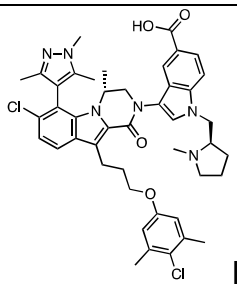
 I-587	 I-588	 I-589
 I-590	 I-591	 I-592
 I-593	 I-594	 I-595
 I-596	 I-597	 I-598
 I-599	 I-600	 I-601
 680 I-602	 I-603	 I-604

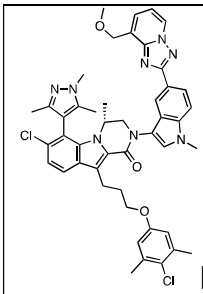
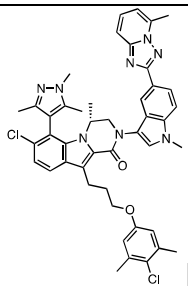
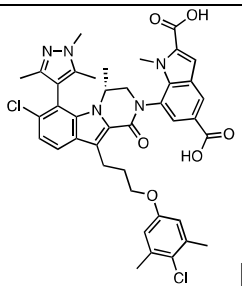
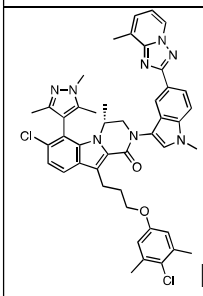
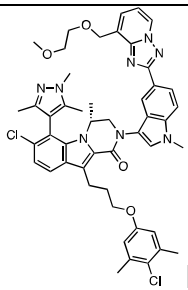
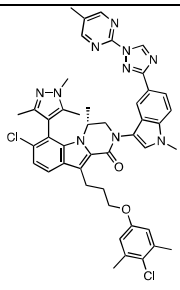
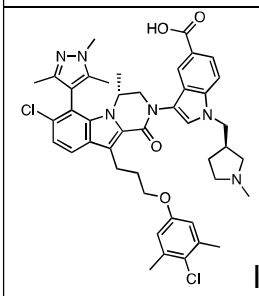
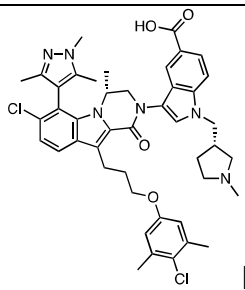
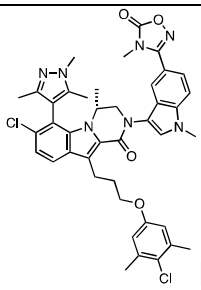
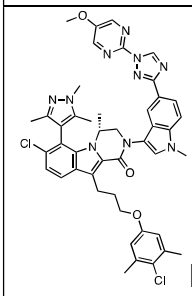
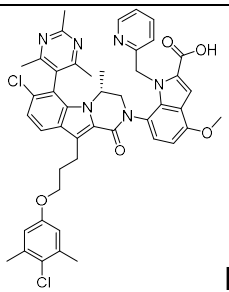
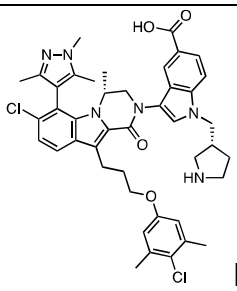
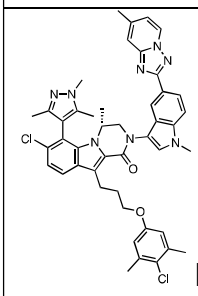
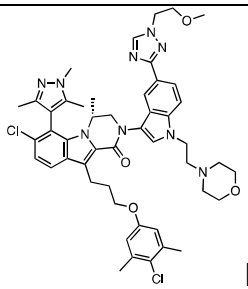
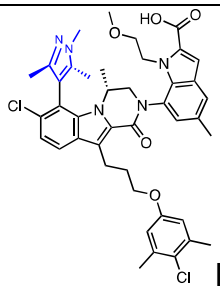
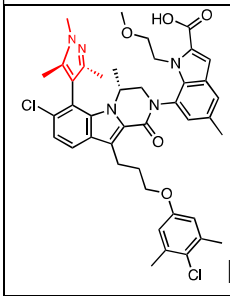
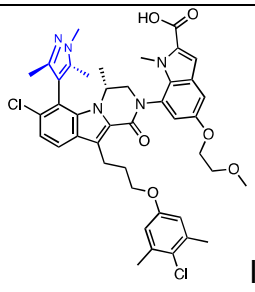
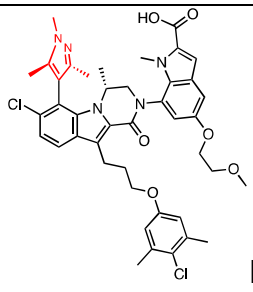
 I-605	 I-606	 I-607
 I-608	 I-609	 I-610
 I-611	 I-612	 I-613
 I-614	 I-615	 I-616
 I-617	 I-618	 I-619
 I-620	 I-621	 I-622

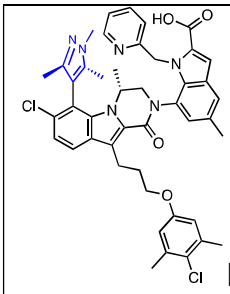
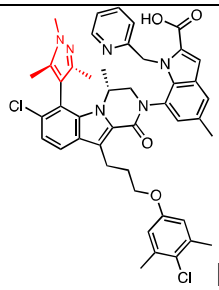
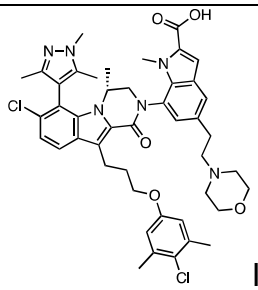
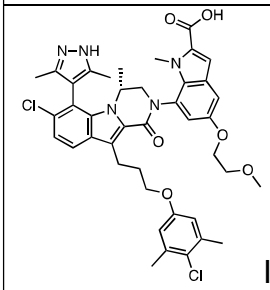
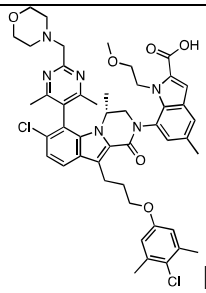
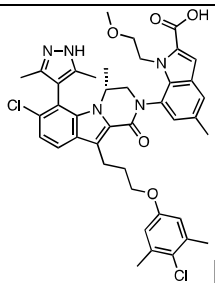
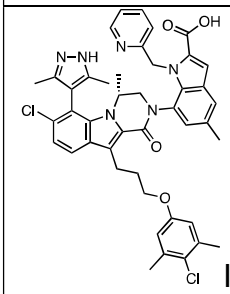
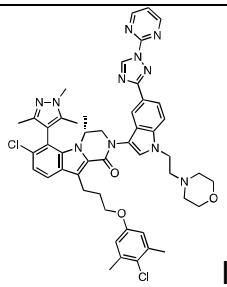
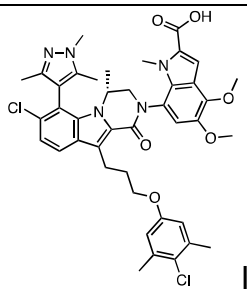
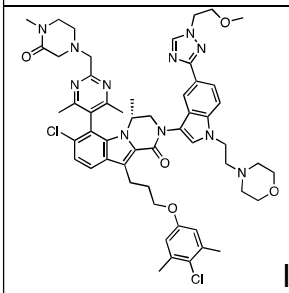
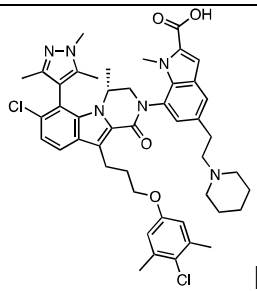
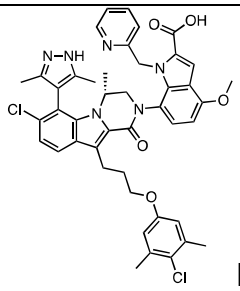
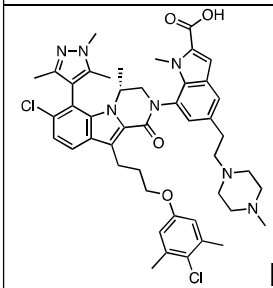
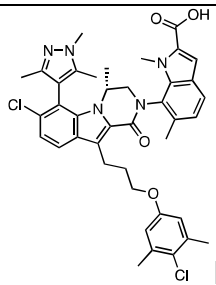
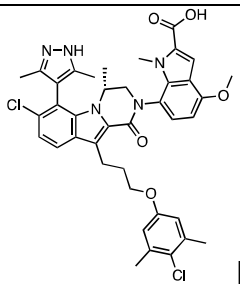
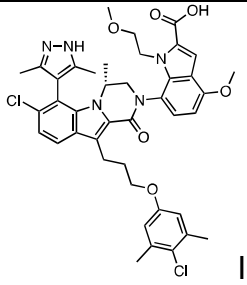
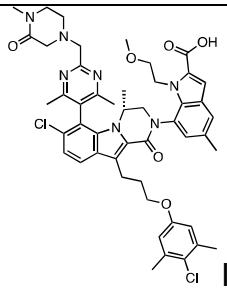
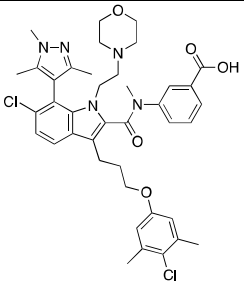
 I-623	 I-624	 I-625
 I-626	 I-627	 I-628
 I-629	 I-630	 I-631
 I-632	 I-633	 I-634
 I-635	 I-636	 I-637
 I-638	 I-639	 I-640

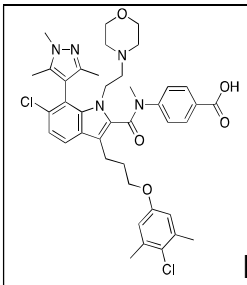
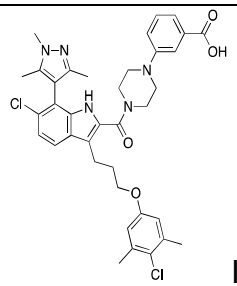
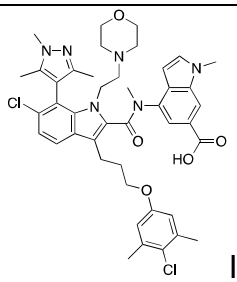
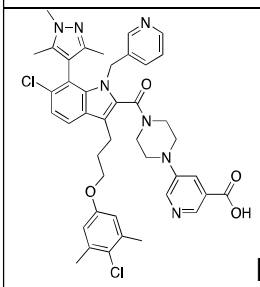
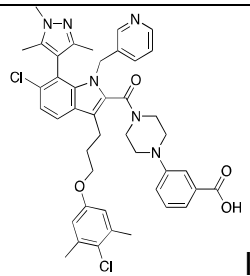
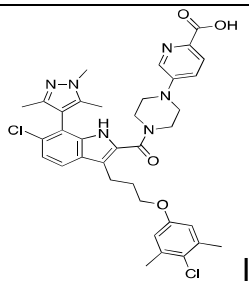
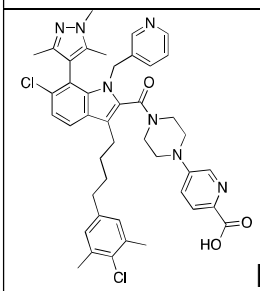
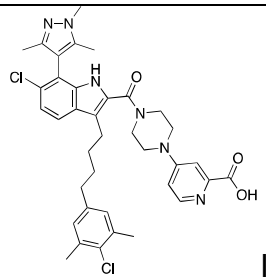
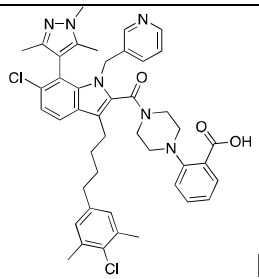
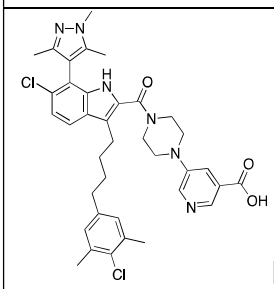
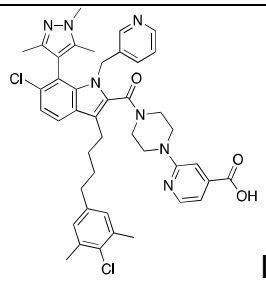
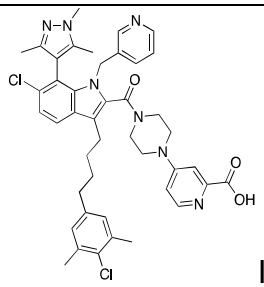
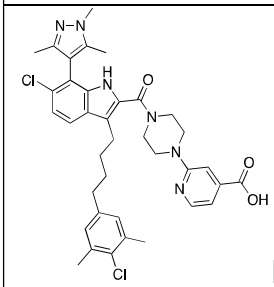
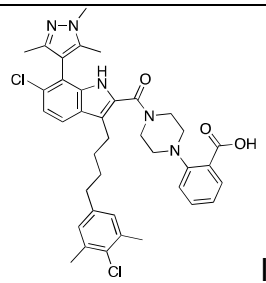
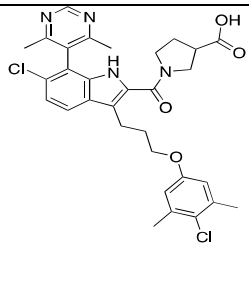
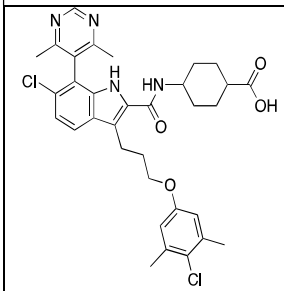
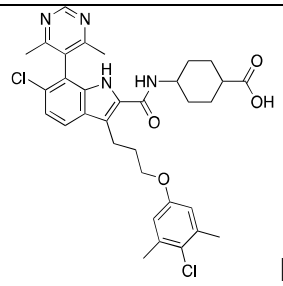
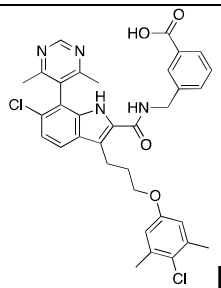
 I-641	 I-642	 I-643
 I-644	 I-645	 I-646
 I-647	 I-648	 I-649
 I-650	 I-651	 I-652
 I-653	 I-654	 I-655
 I-656	 I-657	 I-658

 I-659	 I-660	 I-661
 I-662	 I-663	 I-664
 I-665	 I-666	 I-667
 I-668	 I-669	 I-670
 I-671	 I-672	 I-673
 I-674	 I-675	 I-676

 I-677	 I-678	 I-679
 I-680	 I-681	 I-682
 I-683	 I-684	 I-685
 I-686	 I-687	 I-688
 I-689	 I-690	 I-691
 I-692	 I-693	 I-694

 I-695	 I-696	 I-697
 I-698	 I-699	 I-700
 I-701	 I-702	 I-703
 I-704	 I-705	 I-706
 I-707	 I-708	 I-709
 I-710	 I-711	 I-712

 I-713	 I-714	 I-715
 I-716	 I-717	 I-718
 I-719	 I-720	 I-721
 I-722	 I-723	 I-724
 I-725	 I-726	 I-727
 I-728	 I-729	 I-730

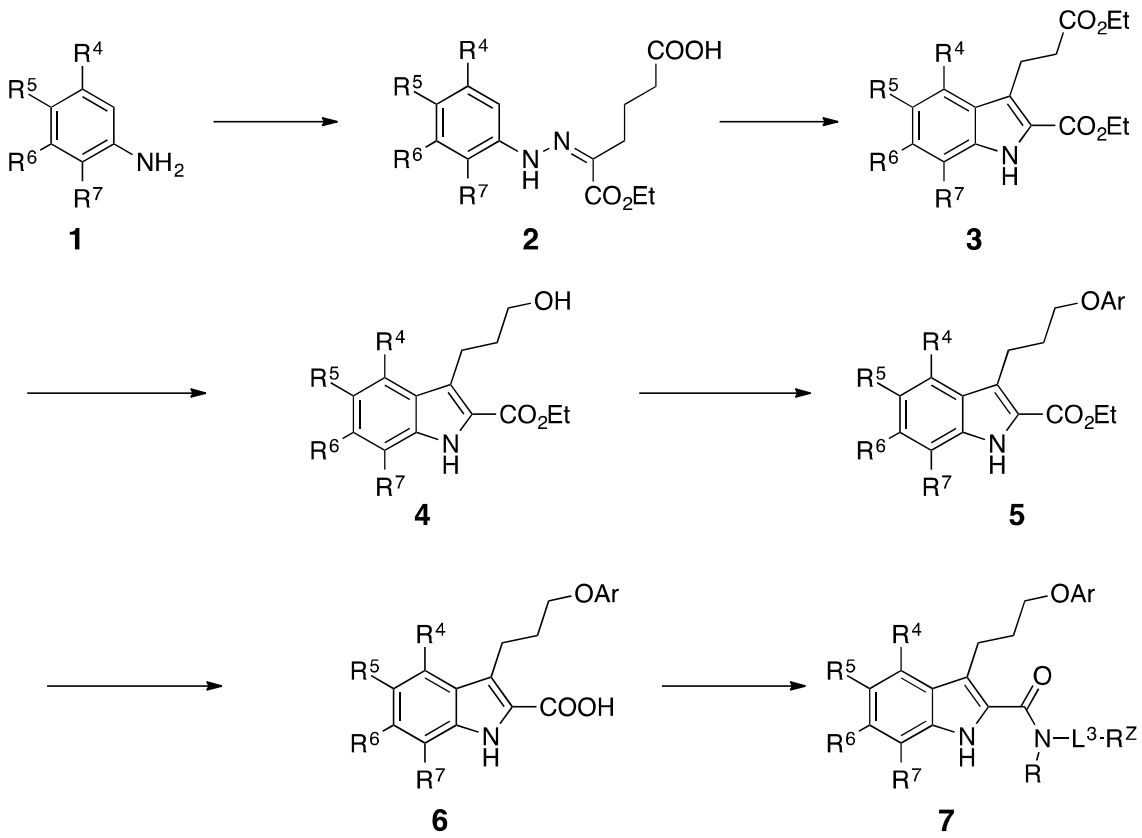
 I-731	 I-732	 I-733
 I-734	 I-735	 I-736
 I-737	 I-738	 I-739
 I-740	 I-741	 I-742
 I-743	 I-744	 I-745
 I-746	 I-747	 I-748

SÍNTESE

[063] Os compostos da presente divulgação podem ser preparados de várias maneiras bem conhecidas dos peritos na técnica da síntese orgânica. Os compostos da presente divulgação podem ser sintetizados usando os métodos abaixo descritos, em conjunto com métodos sintéticos conhecidos na técnica da química orgânica sintética, ou suas variações conforme apreciado pelos peritos na técnica. Os métodos preferidos incluem, mas não estão limitados, aos descritos abaixo. Todas as referências citadas no presente documento são incorporadas no presente documento na sua totalidade por referência ao assunto mencionado no presente documento.

[064] Os compostos da divulgação podem ser preparados usando as reações e técnicas exemplificativas descritas na presente secção. As reações são efetuadas em solventes apropriados para os reagentes e materiais empregados e são adequadas de modo a que as transformações sejam efetivas. Além disso, na descrição dos métodos sintéticos descritos abaixo, deve ser entendido que todas as condições de reação propostas, incluindo solvente, atmosfera de reação, temperatura de reação, duração da experiência e procedimentos de processamento, são escolhidas como sendo as condições padrão para essa reação, o que deve ser rapidamente reconhecido por um perito na técnica. Um perito na técnica pode ajustar uma, ou mais das condições descritas no presente documento. Um perito na técnica da síntese orgânica compreende que a funcionalidade presente em várias porções da molécula de edital deve ser compatível com os reagentes e com as reações propostas. Nem todos os compostos da divulgação que caiam em uma determinada classe podem ser compatíveis com algumas das condições de reação requeridas em alguns dos métodos descritos. Tais restrições aos substituintes, que são compatíveis com as condições de reação, serão rapidamente evidentes para um perito na técnica e podem ser usados métodos alternativos.

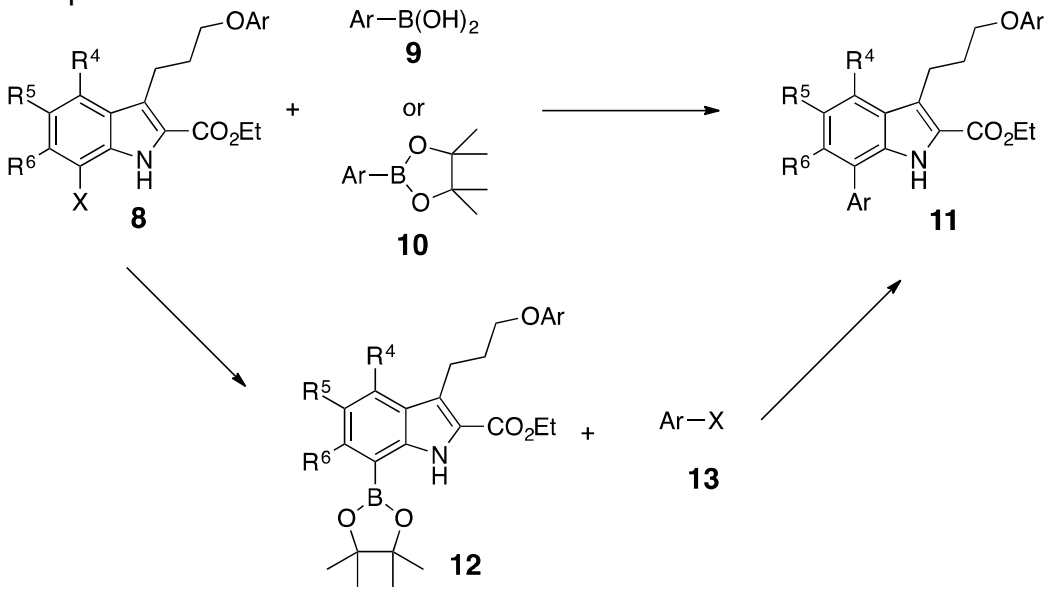
Esquema 1



[065] Em algumas modalidades, os compostos providos da presente invenção podem ser preparados conforme mostrado no Esquema 1. O Indol 3 pode ser montado usando a reação de Japp-Klingemann descrita por, mas não limitada a, F. G. Salituro, *et al*. *J. Med. Chem.* (1990) 33, 2944-2946 conforme se segue. A anilina 1 é convertida no correspondente intermediário benzenediazônio seguida por condensação com 2-oxociclopentanocarboxilato de etila para dar hidrazona 2. A indolciclização intramolecular de Fisher do intermediário 2 é seguida para dar indol 3. O grupo éster etílico funcional no ligante flexível de indol 3 pode ser seletivamente reduzido com excesso de BH_3, e o álcool 4 resultante pode ser condensado com fenóis, ou hidroxi-heterociclos através da reação de Mitsunobu para dar o éter 5 usando, mas não se limitando a, DEAD ou Dt-BuAD. O ácido indolico 6 pode ser gerado por saponificação dos compostos 5 com bases apropriadas, tais como Cs_2CO_3, K_2CO_3, LiOH ou NaOH, em um número de condições que são de rotina para os peritos na técnica da síntese orgânica. As amidas de indol 7 podem ser produzidas por acoplamento dos compostos

6 com aminas adequadas usando reagentes de acoplamento, mas não limitados a PyBOP, DCC, EDC, HBTU, ou TBTU em um número de condições que são rotina para os peritos na técnica da síntese orgânica.

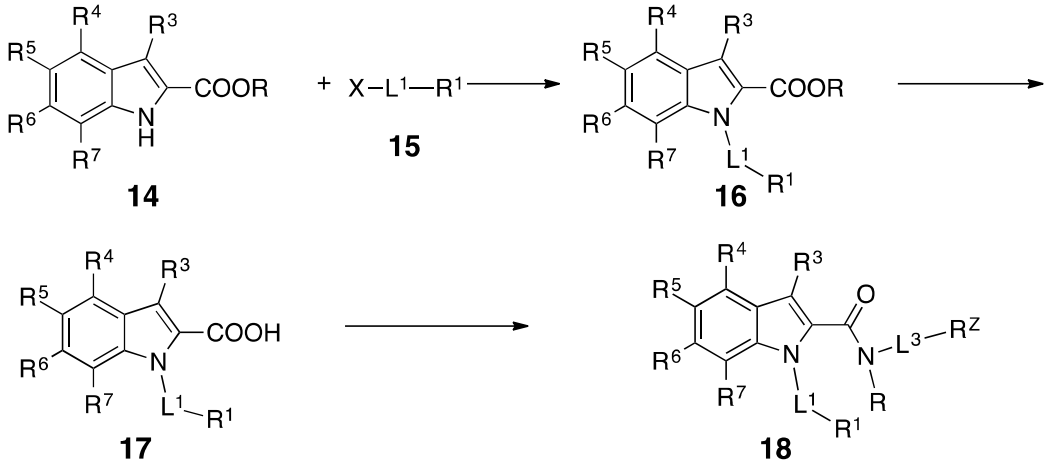
Esquema 2



[066] Em algumas modalidades, compostos de Fórmula 11 contendo substituintes Ar ou heteroarila como grupo R^7 podem ser sintetizados por procedimentos ilustrados no Esquema 2. Os compostos de Fórmula 8, em que X = Cl, Br, I, triflatos ou diazoderivados, podem ser preparados conforme descrito anteriormente no Esquema 1. Uma variedade de ácidos borônicos 9 ou boratos 10, que estão disponíveis comercialmente, ou podem ser preparados, pode ser acoplada com intermediários 8 *através, por ex.,* protocolo de acoplamento de Suzuki para proporcionar os aductos de biarila 11 (Miyaura, N., Suzuki, A., *Chem. Rev*. (1995), 2457). Em algumas modalidades, um exemplo de tal procedimento envolve o tratamento do brometo, ou iodeto de arila 8 com um ácido arilborônico na presença de uma espécie catalítica de Pd, tal como $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$ e um ligante adequado tal como PPh_3, $AsPh_3$, etc., ou outro tal como catalisador de Pd, e uma base tal como Na_2CO_3, Cs_2CO_3, K_2CO_3, $Ba(OH)_2$ ou Et_3N. Alternativamente, os aductos biarílicos 11 podem ser preparados de pinacolboratos

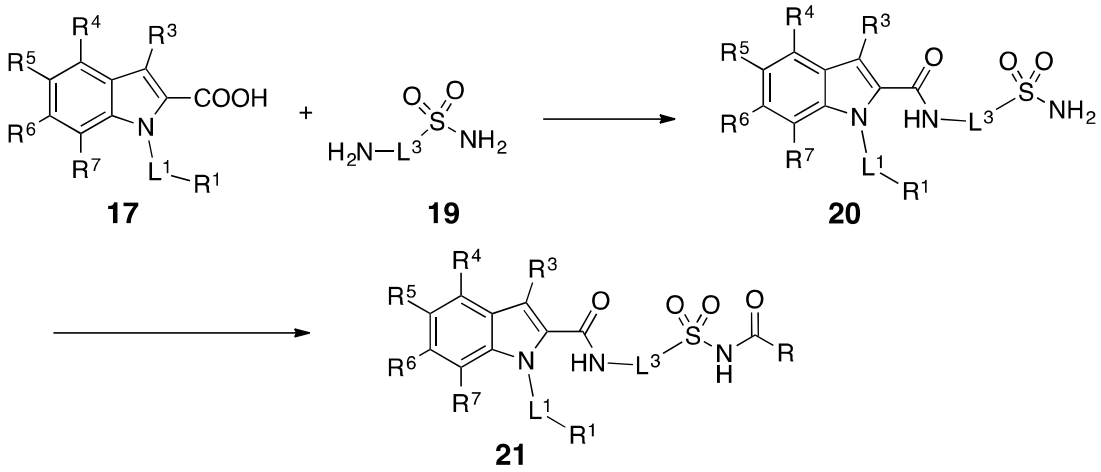
12 que podem ser preparados dos compostos 8 através de Pd, tal como $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$, acoplamento catalisado de bis(pinacolato)diboro. Os intermediários 12 podem ser acoplados a uma variedade de halogenetos de arila, ou haletos de heteroarila 13 usando o protocolo de acoplamento de Suzuki descrito acima para dar os compostos 11. Em algumas modalidades, uma abordagem proporcionada permite uma grande diversidade no acoplamento subsequente de ácidos indolborônicos, ou boratos com derivados haloaromáticos comercialmente disponíveis.

Esquema 3



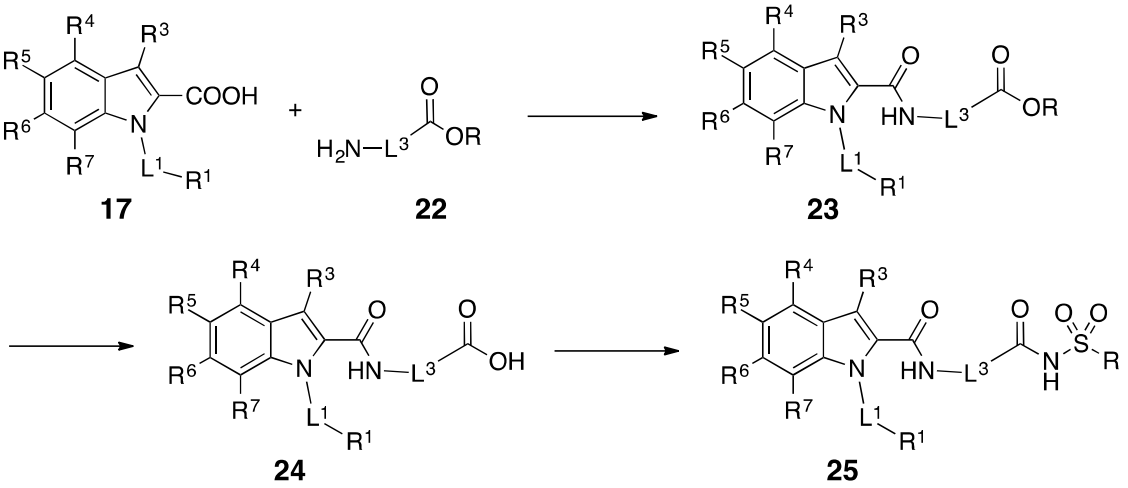
[067] Em algumas modalidades, os compostos providos da Fórmula 18 podem ser preparados por procedimentos destacados no Esquema 3. Compostos de Fórmula 14 podem ser feitos reagir com compostos de Fórmula 15, em que X é Cl, Br, I, OMs, ou OTs com uma base tal como NaH, K_2CO_3, Cs_2CO_3, Et_3N, ou DIPEA em um solvente adequado tal como DMF, THF, éter, DME, ou semelhante, para dar compostos de Fórmula 16. Aplicando a mesma sequência de reação conforme descrito no Esquema 1, os compostos de Fórmula 16 podem sofrer saponificação seguida por reação de acoplamento para dar compostos de Fórmula 18.

Esquema 4



[068] Em algumas modalidades, os compostos de Fórmula 21 podem ser sintetizados através dos procedimentos descritos no Esquema 4 através de reações de acoplamento sequenciais seletivas em um recipiente. Um grupo amino de compostos 19 pode ser acoplado com compostos de Fórmula 17 conforme ilustrado no Esquema 1 para proporcionar intermediários 20. No mesmo recipiente, ácidos carboxílicos adequados podem ser acoplados ao grupo sulfonamida de compostos de Fórmula 20 usando reagentes de acoplamento, mas não limitados a PyBOP, DCC, EDC, HBTU, ou TBTU em um número de condições que são de rotina para os peritos na técnica da síntese orgânica, para render acilsulfonamidas de Fórmula 21.

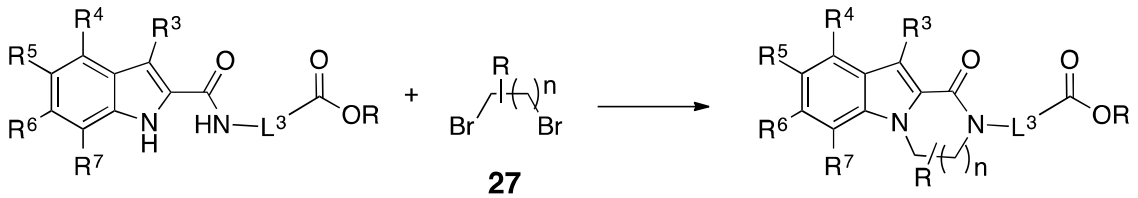
Esquema 5



[069] Alternativamente, os compostos de Fórmula 25 podem ser preparados por procedimentos ilustrados no Esquema 5 por reações de acoplamento sequenciais

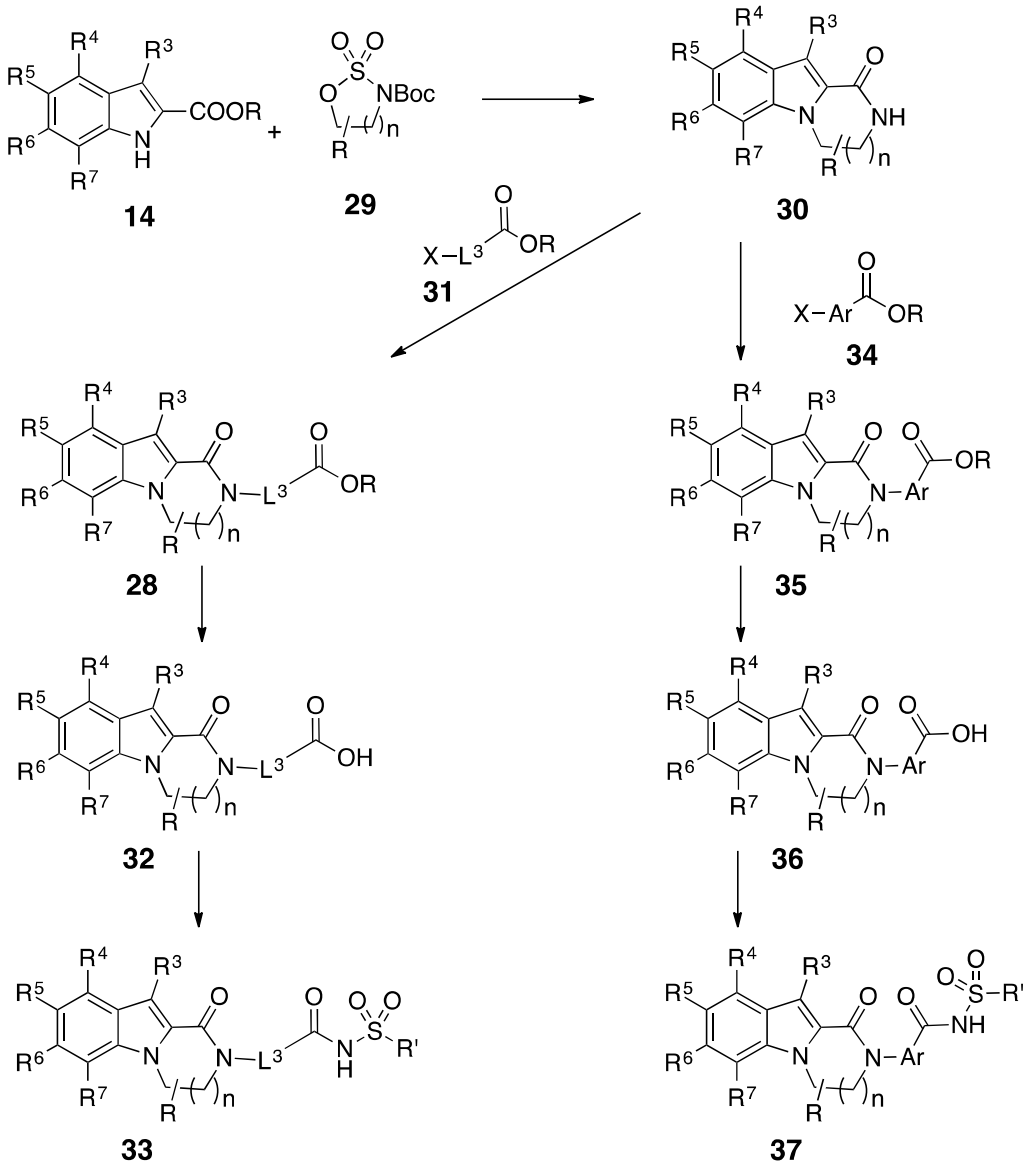
semelhantes. Os compostos de Fórmula 17 podem sofrer reações de acoplamento com um grupo funcional amina de compostos 22 conforme mostrado no Esquema 1 para dar intermediários 23. Um grupo éster de Fórmula 23 pode ser saponificado usando base aquosa, tal como Cs_2CO_3, K_2CO_3, LiOH ou NaOH, em um número de condições que são rotina para os peritos na técnica da síntese orgânica de modo a gerar compostos de Fórmula 24. Reações de acoplamento subsequentes de ácidos 24 com sulfonamidas adequadas usando reagentes de acoplamento em um número de condições que são rotina para os peritos na técnica da síntese orgânica de modo a proporcionar acilsulfonamidas inversas de Fórmula 25.

Esquema 6



[070] Método exemplificativo para a preparação de compostos de Fórmula 28, em que a posição N1 de indol e a amida NH está aí ligada de modo a formar anéis, é descrito no Esquema 6 e decorre dos compostos de Fórmula 26. Di-bromoalcanos opcionalmente substituídos 27 podem ser usados para reagir com amidas de indol 26. A ciclização pode ser conseguida com uma variedade de bases, mas não se limitando a DBU, Et_3N, DIPEA, Cs_2CO_3, K_2CO_3, NaH, ou *t*-BuONa em um solvente adequado tal como DMF, tolueno, THF, DME, CH_3CN, 1,4-dioxano, ou semelhantes, para dar compostos de Fórmula 28 em um número de condições que são rotina para os peritos na técnica da síntese orgânica. Os compostos de Fórmula 28 podem ser usados para as reações subsequentes, conforme representado nos Esquemas anteriores.

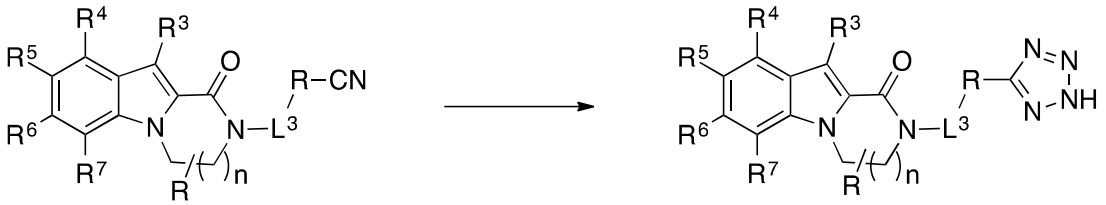
Esquema 7



[071] Uma via alternativa para amidas de indol tricíclicas substituídas é mostrada no Esquema 7 e descrita no presente documento. Os intermediários de amida tricicíclica de Fórmula 30 podem ser preparados por alquilação do NH indol do éster 14 com sulfamidatos cíclicos 29 opcionalmente substituídos, seguido de ciclização por remoção do grupo protetor Boc (ver, por exemplo, Richter H. G. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010, 5713). O tamanho e estereoquímica da amida cíclica recém-formada podem ser controlados por tamanho e configuração estéreo predefinidos do reagente 29. O grupo NH de Fórmula 30 pode sofrer reações de alquilação com compostos de Fórmula 31, em que X é Cl, Br, I, OMs, ou OTs com

uma base tal como NaH, K_2CO_3, Cs_2CO_3, Et_3N, ou DIPEA em um solvente adequado tal como DMF, THF, éter, DME, ou semelhante, para dar compostos de Fórmula 28. Compostos correspondentes de Fórmulas 32 e 33 podem ser preparados do éster 28 por saponificação e acoplamento de sulfonamidas ao grupo funcional de ácido carboxílico dos compostos 32 conforme descrito no Esquema 5. Alternativamente, uma variedade de halogenetos de arila ou de heteroarila de Fórmula 34, em que X é Br, I, ou OTf pode ser acoplada ao grupo NH de Fórmula 30 na presença de uma espécie catalítica de Pd, tal como $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$ e um ligante adequado tal como Xantphos e uma base tal como Na_2CO_3, Cs_2CO_3, ou K_2CO_3 para gerar compostos de Fórmula 35. A mesma saponificação e acoplamento dos protocolos de acoplamento de sulfonamida acima descritos também podem ser aplicados para preparar os compostos correspondentes de Fórmulas 36 e 37.

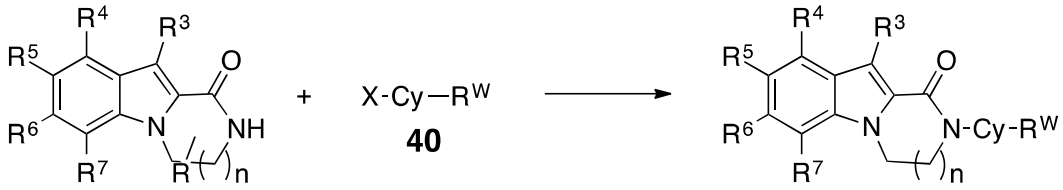
Esquema 8



38 **39**

[072] Em algumas modalidades, os compostos de Fórmula 39 contendo porções tetrazol podem ser gerados pelo procedimento representado no Esquema 8. Um grupo nitrila de compostos 38 pode sofrer reação de ciclização com NaN_3 no sal presente tal como NH_3Cl, $Et_3N{\cdot}HCl$ ou quantidade catalítica de I_2, $AlCl_3$ ou TMSCl em um solvente adequado tal como DMF, $PhNO_2$ ou NMP em um número de condições que são rotina para os peritos na técnica da síntese orgânica para dar tetrazoles de Fórmula 39.

Esquema 9



30 **40** **41**

[073] O grupo NH de fórmula 30 pode sofrer uma variedade de reações de acoplamento cruzado com uma variedade de halogenetos de arila, ou heteroarila, de Fórmula 40, em que X é Br, I, ou OTf na presença de uma espécie catalítica de Pd, tal como $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$ e um ligante adequado tal como Xantphos e uma base tal como Na_2CO_3, Cs_2CO_3, ou K_2CO_3 para gerar compostos de Fórmula 22. Alternativamente, os compostos de Fórmula 30 podem ser produzidos usando as condições de acoplamento de Ullman na presença de CuI e um ligante adequado tal como (trans)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano, ou L-Prolina e uma base tal como Cs_2CO_3, K_2CO_3 ou K_2PO_4 em um solvente adequado tal como tolueno ou DMF. Os R^7 e R^W de Fórmula 21 e 22 podem ser adicionalmente elaborados, tais como saponificação, substituição, alquilação de NH ou OH, halogenação, amidação e construção de heterociclos sob um número de condições de modificação do grupo funcional que são rotina para os peritos na técnica da síntese orgânica.

ABREVIATURAS

[074]As seguintes abreviaturas são empregadas nos Exemplos e em outro lugar no presente documento:

Dt-BuAD = azodicarboxilato de di-terc-butila

DCM = diclorometano

EDC = 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

TEA = trietilamina

DMAP = piridina dimetilamínica

HOBT = hidroxibenzotriazol

DBU = 1,8-Diazabiciclоundec-7-eno

DMF = dimetilformamida

DMSO = dimetilsulfóxido

THF = tetra-hidrofurano

K_2CO_3 = carbonato de potássio

Cs_2CO_3 = carbonato de césio

DME =1,2-dimetoxietano

t-BuONa = *terc*-butóxido de sódio

LDA = di-isopropilamida de lítio

NaHMDS = hexametildisilazida de sódio

LiHMDS = hexametildisilazida de lítio

n-BuLi = n-butil-lítio

éter = éter dietílico

NaOH = hidróxido de sódio

KOH = hidróxido de potássio

EtOAc = acetato de etila

Na_2CO_3 = carbonato de sódio

Na_2SO_4 = sulfato de sódio

$MgSO_4$ = sulfato de magnésio

SiO_2 = dióxido de silício

CH_2Cl_2 = cloreto de metileno

MeOH = metanol

EtOH = etanol

Hex = hexanos

HCl = ácido clorídrico

$Pd(dppf)Cl_2$ = [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II)

$Pd_2(dba)_3$ = tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0)

$Pd(PPh_3)_4$ = tetraquis(trifenilfosfino)paládio (0)

TFA = ácido trifluoroacético

Et_3N = trietilamina

DIPEA = N,N-di-isopropiletilamina

$SnCl_2$ = cloreto de estanho(II)

DEAD = azodicarboxilato de dietila

TBAD = azodicarboxilato de dit-butila

NaH = hidreto de sódio

$NaNO_2$ = nitrito de sódio

CH_3COONa = acetato de sódio

NaN_3 = azida de sódio

MsCl = cloreto de metanossulfonila

TBAI = iodeto de tetrabutilamônio

EtI = iodeto de etila

EtBr = brometo de etila

TBAF = fluoreto de tetrabutilamônio

NMM = N-Metilmorfolina

NMO = N-óxido de N-Metilmorfolina

DBU = 1,8-Diazabiciclo(5.4.0)undec-7-eno

PCC = Clorocromato de piridínio

BOP = Hexafluorofosfato de (Benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfônio

MsCl = cloreto de mesila

PPA = ácido polifosfórico

min = minuto(s)

h ou hr = hora(s)

mL ou ml = mililitros

g = grama(s)

mg = miligrama(s)

mmol = milimole(s)

TA ou t.a. = temperatura ambiente

LRMS = espectrometria de massa de baixa resolução

RMN = ressonância magnética nuclear

EXEMPLOS

[075] Os Exemplos seguintes são oferecidos como ilustrativos como um escopo parcial e modalidades particulares da invenção e não pretendem ser limitativos do escopo da invenção. As abreviaturas e os símbolos químicos têm os seus significados usuais e habituais, salvo indicação em contrário. Salvo indicação em contrário, os compostos descritos no presente documento foram preparados, isolados e caracterizados usando os Esquemas e outros métodos divulgados no presente documento, ou podem ser preparados usando os mesmos.

Procedimento de acoplamento geral A:

[076] Uma mistura de lactama (1,0 eq), brometo (2,0 eq), $Pd_2(dba)_3$ (0,1 eq), Xantphos (0,2 eq) e Cs_2CO_3 (2,5 eq) 1,4-dioxano (1 mL) foi aspergida com gás de Ar por 5 minutos. A mistura de reação foi selada e aquecida até 110 °C durante 18 h. A mistura de reação foi esfriada até à temperatura ambiente, vertida para DCM/água (10 mL, 1:1). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com DCM (2 x 5 mL). A solução orgânica combinada foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa ou cromatografia flash.

Procedimento de acoplamento geral B:

[077] Uma mistura de lactama (1,0 eq), brometo (2,0 eq), CuI (0,5 eq), (trans)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (1,0 eq) e K_2CO_3 (2,5 eq) em tolueno (1 mL) foi aspergida com gás de Ar por 5 min. A mistura de reação foi selada e aquecida até 110 °C durante 18 h. Os mesmos protocolos de preparação e de purificação descritos no procedimento de acoplamento geral A foram seguidos para se obter um produto

desejado.

Procedimento de acoplamento geral C:

[078] Uma mistura de lactama (1,0 eq), brometo (2,0 eq), CuI (0,5 eq), (trans)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (1,0 eq), e K_3PO_4 (2,5 eq) em DMF (1 mL) foi aspergida com gás de Ar por 5 minutos. A mistura de reação foi selada e aquecida até 120 °C por 18 h. Os mesmos protocolos de preparação e de purificação descritos no procedimento de acoplamento geral A foram seguidos para se obter um produto desejado.

Procedimento de saponificação geral D:

[079] A uma solução de éster em uma mistura de THF, MeOH e H_2O (3 mL, 0,5 mL, 0,5 mL), foi adicionado LiOH (5 mg). A reação foi aquecida até 50 °C por 3 h e depois esfriada até à temperatura ambiente. A mistura de reação em bruto foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi purificado por HPLC de fase inversa.

Procedimento geral de acoplamento de peptídeos E:

[080] A uma solução de ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico (10 mg, 0,014 mmol) e HATU (8 mg, 0,021 mmol) em DMF (1 mL) foi adicionada di-isopropiletilamina (5 mg, 0,039 mmol) e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 15 min. A amina apropriada foi adicionada, e a reação foi agitada à temperatura ambiente até ser completada por LCMS. Os mesmos protocolos de preparação e de purificação descritos no procedimento de acoplamento geral A foram seguidos para se obter um produto desejado.

Procedimento Geral F: Bromination e Alquilação da Peça Principal

[081] A uma solução de indol ou indazol (0,28 mmol) em DMF (2 mL) foi adicionado NBS (51 mg, 0,28 mmol) a 0 °C, e a reação foi agitada por 1 h. A reação foi diluída em DCM/H_2O (20 mL, 1:1),as camadas foram separadas e a camada

aquosa foi extraído com DCM (2 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com $Na_2S_2O_3$ aquoso a 10% (10 mL), secas sobre $MgSO_4$, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo em bruto foi dissolvido em DMF (2 mL), hidreto de sódio foi adicionado (14 mg, 0,34 mmol) e a reação foi deixada a agitar por 5 min à temperatura ambiente. Iodeto de alquila (0,34 mmol) foi adicionado e a reação foi deixada a agitar por 1 h. A reação foi diluída com DCM (10 mL), extinta com H_2O (10 mL), as camadas separadas e a camada aquosa foi extraída com DCM (2 x 10 mL). Os extratos orgânicos combinados foram concentrados em vácuo. O resíduo em bruto foi purificado por cromatografia flash.

Procedimento Geral G: Alquilação da Peça Principal

[082] A uma solução de ácido indol/indazol substituído ou ácido naftônico/ácido quinolonocarboxílico (0,20 mmol) em DMF (2 mL) foi adicionado NaH (10 mg, 0,24 mmol) à temperatura ambiente e se agitou por 5 min à temperatura ambiente. Iodeto de alquila (0,24 mmol) foi adicionado, e a reação foi agitada por 1 h. A preparação descrita no procedimento geral de acoplamento A foi seguida. O resíduo em bruto foi purificado por cromatografia flash.

Procedimento Geral H: Alquilação do Grupo Hidróxi Indol

[083] Uma mistura de indol de hidroxila (1,0 eq), Cs_2CO_3 (3,0 eq) e o eletrófilo apropriado em DMF (0,05 M) foi aquecida até 60 a 90 °C até completa por LCMS. A preparação descrita no procedimento geral de acoplamento A foi seguida. O resíduo em bruto foi purificado por cromatografia flash.

Procedimento Geral I: Alquilação do Nitrogênio de Indol Após Acoplamento ao Núcleo Tricíclico

[084] Uma mistura de NH-indol (1,0 eq), Cs_2CO_3 (3,0 eq) e o eletrófilo apropriado em DMF (0,05 M) foi aquecida até 60 a 90 °C até completa por LCMS. A preparação descrita no procedimento geral de acoplamento A foi seguida. O resíduo em bruto foi purificado por cromatografia flash.

Procedimento Geral J: Mesilação e Deslocamento SN2 de Pirimidina de 2-Hidroximetila

[085] A uma solução de hidroximetil-pirimidina (1,0 eq) em DCM (0,03 M) foi adicionado DIPEA (5,0 eq) seguido por cloreto de mesila (3,0 eq). A mistura de reação foi agitada à t.a. por 2 h e, de seguida, concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em DMF (0,05 M) e DIPEA (5,0 eq) e a amina apropriada (5-10 eq) foram adicionados em sequência. A mistura de reação foi agitada de 25 até 50 °C até ser completada por LCMS. A preparação descrita no procedimento geral de acoplamento A foi seguida. A mistura de reação em bruto foi usada para saponificação subsequente sem purificação adicional.

Exemplo 1

(*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila

Passo A. Preparação de ácido 5-(2-(2-bromo-3-clorofenil)hidrazono)-6-etoxi-6-oxo-hexanóico

[086] A uma mistura agitada de 2-bromo-3-cloroanilina (20 mmol) em HCl a 1M (25 mL) e água (5 mL) a 0 °C foi adicionado $NaNO_2$ (1,38 g, 20 mmol) em água (20 mL), CH_3COONa (9,23 g, 112 mmol) em água (25 mL) e 2-oxociclopentano carboxilato de etila (3,0 mL, 20 mmol) em sequência. A mistura de reação foi agitada por 15 min a 0 °C de seguida aquecida até 20 °C ao longo de 2 h e extraída com CH_2Cl_2, seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada em vácuo para dar o composto do título como um óleo vermelho em 7,1 g (90% em bruto).

Passo B. Preparação de 7-bromo-6-cloro-3-(3-etoxi-3-oxopropil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila

[087] A uma solução de ácido 5-(2-(2-bromo-3-clorofenil)hidrazono)-6-etoxi-6-oxo-hexanóico (7,1 g, 18 mmol) em EtOH (30 mL) foi adicionado H_2SO_4 (7,5 mL) conc.,

lentamente. A mistura de reação foi submetida a refluxo por 1,5 h. A reação foi extinta por derramamento em gelo de seguida extraída com CH_2Cl_2. A camada orgânica combinada foi lavada com $NaHCO_3$, água, salmoura, seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Gradiente de 25% para Combi-flash Rf Hex/EtOAc) para dar o composto do título como um sólido esbranquiçado em 4,4 g (11 mmol). MS(ES) 402,0(M+H).

Passo C. Preparação de 7-bromo-6-cloro-3-(3-hidroxipropil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila

[088] A uma solução de 7-bromo-6-cloro-3-(3-etoxi-3-oxopropil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (1,9 g, 4,8 mmol) em THF (20 mmol) foi adicionado BH_3 em THF (20 mL, 20 mmol) a 20 °C. A mistura de reação foi agitada por 15 h a 20 °C e extinta por adição de MeOH de seguida foi concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Gradiente de 0-50% para Combi-flash Rf Hexano/EtOAc) para dar o composto do título como um sólido branco (1,4 g, 3,9 mmol). MS(ES) 360,1 (M+H).

Passo D. Preparação de 7-bromo-6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila

[089] A uma solução de 7-bromo-6-cloro-3-(3-hidroxipropil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (101 mg, 0,28 mmol), PPh_3 (110 mg, 0,51 mmol) e 3,5-diMe-4-Cl-fenol (81 mg, 0,52 mmol) em THF (3,5 mL) foi adicionado Dt-BuAD (99 mg, 0,51 mmol) a 20 °C. A mistura de reação foi agitada por 15 h a 20 °C de seguida foi concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Gradiente de 0-10% para Combi-flash Rf Hexano/EtOAc) para dar o composto do título (105 mg, 0,21 mmol) como um óleo incolor. MS(ES) 498,0 (M+H).

Passo E. Preparação de 6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila

[090] A uma solução de 7-bromo-6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-

dimetilfenoxi)propil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (319 mg, 0,64 mmol) em dioxano (3,0 ml) e água (2,0 ml) a 20 foi adicionado 1,3,5-trimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (168 mg, 0,71 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (37 mg, 0,032 mmol) e K_2CO_3 (267 mg, 1,94 mmol). A mistura foi desgaseificada de seguida aquecida até 125 °C em Biotage Initiator por 40 min. A reação foi extinta por adição de água, extraída com EtOAc, seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Gradiente de 0-15% para Combi-flash Rf Hexano/EtOAc) para dar o composto do título (238 mg, 0,45 mmol) como um sólido branco. MS(ES) 528,2 (M+H).

Passo F. Preparação de (*R*)-1-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)propan-2-il)-6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-carboxilato de etila

[091] A uma solução de 6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-carboxilato de etila (360 mg, 0,68 mmol) em DMF anidro (2 mL) foi adicionado NaH (60%) (25 mg, 0,70 mmol) a 0 °C e agitada por 3 min. 2,2-Dióxido de (*S*)-5-metil-1,2,3-oxatiazolidino-3-carboxilato de *terc*-butila (0,70 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada no banho de gelo por 20 min e de seguida à t.a. durante a noite. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (50 mL) e lavada com salmoura (2 X 30 mL), seca com $MgSO_4$ anidro, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, Hex/acetona = 80:20) para dar o composto do título (305 mg, 65%).MS(ES) 686,3 (M+H), Rf = 1,29.

Passo G. Preparação de (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona

[092] A uma solução de (*R*)-1-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)propan-2-il)-6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-carboxilato de etila (218 mg, 0,32 mol) em DCM anidro (5,0 mL) a 0 °C foi adicionado

TFA (1,5 mL) gota a gota. A mistura de reação foi aquecida até à t.a. e agitada por 2 h e de seguida foi concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em etanol anidro (10 mL) de seguida K_2CO_3 anidro (829 mg, 1,92 mmols) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada à t.a. durante a noite e de seguida diluída com acetato de etila (60 mL) e lavada com salmoura (2X 30 mL). As camadas orgânicas foram secas sobre $MgSO_4$ anidro, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, DCM/metanol = gradiente de 0-10%) para dar o composto do título (150 mg, 87%). MS(ES) 539,5 (M+H), Rf = 0,95.

Passo H. Exemplo 1

[093] O composto do título (210 mg, 52%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (300 mg, 0,55 mmol), 7-bromo-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (300 mg, 1,10 mmol), iodeto de cobre (50 mg, 0,26 mmol), (*trans*)-N^1,N^2-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (80 mg, 0,56 mmol), e K_2CO_3 (250 mg, 1,81 mmol). MS(ES) 726,3 (M+H).

Exemplo 2

Ácido 3-bromo-6-(8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2(3*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-4-carboxílico

Passo A. Preparação de 1-(3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propil)-6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila.

[094] A uma solução de 6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-carboxilato de etila (360 mg, 0,683 mol) em DMF anidro (2 mL) foi adicionado NaH (60%) (25 mg, 0,62 mol) a 0 °C e agitada por 3 min. 2-oxo-1,3-oxazinano-3-carboxilato de *terc*-butila foi adicionado. A mistura de reação

foi agitada no banho de gelo por 20 min de seguida à t.a. durante a noite. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (50 mL) e lavada com salmoura (2 x 30 mL), seca sobre $MgSO_4$ anidro, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, eluente de acetato de etila a 20% em hexanos) para dar o composto do título (305 mg, 65%). ^{1}H RMN: δ 7,58 (d, J = 10,7Hz, 1H), 7,23 (d, J = 10,7Hz, 1H), 6,64 (m, 2H), 4,42-4,35 (m, 3H), 4,32-4,24 (m, 1H), 4,18-4,08 (m, 1H), 3,98 (t, J = 7,5Hz, 2H), 3,88 (m, 3H), 3,24 (t, J = 9,0Hz, 2H), 2,76 (q, J = 7,0Hz, 2H), 2,34 (m, 6H), 2,13 (t, J = 7,0Hz, 2H), 2,09 (m, 3H), 2,03 (m, 3H), 1,48 (t, J = 7,0Hz, 2H), 1,43 (t, J = 9,0Hz, 3H), 1,42 (m, 9H); ^{13}C RMN: (125Mhz em $CDCl_3$) δ 162,3, 156,7, 155,6, 146,4, 138,0, 137,2, 136,9, 134,2, 126,8, 126,1, 126,0, 125,0, 121,7, 120,9, 116,4, 114,4, 113,5, 78,9, 67,4, 60,7, 42,8, 37,9, 36,2, 31,2, 30,5, 28,3, 21,8, 20,9, 14,3, 12,3, 10,3; LCMS: TR = 2,320 min; > 98% de pureza a 215 nm e 254 nm; MS(ES) 685,0 (M+H).

Passo B. Preparação de 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-1-ona.

[095] A uma solução de 1-(3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propil)-6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (218 mg, 0,32 mol) em CH_2Cl_2 anidro a 0 °C foi adicionado TFA (1,5 mL) gota a gota. A mistura de reação foi aquecida até à t.a., agitada por 2 h e de seguida foi concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em etanol anidro (10 mL) de seguida K_2CO_3 anidro (829 mg, 1,92 mmols) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada à t.a. durante a noite. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (60 mL) e lavada com salmoura (2 x 30 mL). As camadas orgânicas foram secas com $MgSO_4$ anidro, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, CH_2Cl_2/metanol = gradiente de 0-10%) para dar o composto do título (150 mg, 87%). ^{1}H RMN: (500Mhz em $CDCl_3$) δ□7,62 (d, J = 10,7Hz, 2H), 7,25 (d, J = 10,7Hz, 2H), 6,65 (m, 2H), 6,23 (t, J = 7,5Hz, 1H), 4,06-3,93

(m, 4H), 3,90 (m, 3H), 3,22-3,15 (m, 4H), 2,35 (m, 6H), 2,20 (quint.,*J* = 8,7Hz, 2H), 2,06 (m, 3H), 2,04 (m, 3H), 1,82-1,66 (m, 2H); ^{13}C RMN: (125Mhz em $CDCl_3$) δ 166,4, 156,8, 145,8, 138,1, 136,9, 135,8, 132,9, 131,6, 126,7, 125,9, 121,7, 121,2, 120,8, 115,1, 114,5, 113,5, 67,4, 41,0, 38,5, 36,1, 30,2, 30,1, 20,9, 20,4, 12,1, 10,0; LCMS: TR = 1,896 min.,> 98% de pureza a 215 nm e 254 nm; MS(ES) 539,0 (M+H).

Passo C. Preparação de 3-(8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-2(3*H*)-il)benzoato de metila

[096] O composto do título (66 mg, 76%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (70 mg, 0,13 mmol, 1,0 eq), 3-bromobenzoato de metila (55 mg, 0,26 mmol, 2,0 eq), CuI (10 mg, 0,052 mmol, 0,40 eq), *rac*-*N*,*N*'-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (15 mg, 0,105 mmol, 0,81 eq), e K_2CO_3 (55 mg, 0,40 mmol, 3,0 eq). ^{1}H RMN: (500Mhz em $CDCl_3$) δ 7,98-7,94 (m,H), 7,61 (d, J = 8,5Hz, 1H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,24 (d, J = 8,5Hz, 1H), 6,61 (m, 2H), 4,16-4,06 (m, 2H), 3,96 (t, J = 6,0,2H), 3,91 (m, 3H), 3,85 (m, 3H), 3,76-3,67 (m, 2H), 3,16 (oct, J = 7,5Hz, 2H), 2,29 (m, 6H), 2,23-2,16 (m, 2H), 2,06 (m, 3H), 2,05 (m, 3H), 1,92-1,80 (m, 2H); ^{13}C RMN: (125Mhz em $CDCl_3$) δ 166,2, 164,0, 156,8, 146,0, 142,3, 137,7, 136,9, 135,2, 133,0, 132,0, 131,4, 130,7, 129,3, 127,8, 126,7, 126,6, 125,9, 121,5, 121,2, 120,7, 115,5, 114,5, 113,2, 67,3, 52,2, 48,2, 40,7, 36,2, 30,2, 29,5, 20,8, 20,6, 12,3, 10,0; LCMS: TR = 2,092 min,> 98% de pureza a 215 nm e 254 nm; MS(ES) 673,0 (M+H).

Passo D. Exemplo 2

[097] A uma solução de 6-(8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2(3H)-il)-1-metil-1H-indol-4-carboxilato de metila (40 mg, 0,055 mmol) em THF (0,5 mL) foi adicionado NBS (10 mg, 0,058 mmol) de seguida agitada por 15 h à t.a. LiOH (0,14

ml, 0,28 mmol, 2N) foi adicionado, e a mistura foi aquecida até 70 °C por 6 h adicionais. A reação foi concentrada em vácuo, e o resíduo em bruto foi dissolvido em DMSO (1 mL) e filtrado. A solução de DMSO foi purificada por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN desde 30-90% CH_3CN, 0,1% TFA) para render o composto do título (28 mg, 65%) como um sólido esbranquiçado. MS(ES) 790,2 (M+H).

Exemplo 3

Ácido 3-cloro-6-(8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2(3*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-4-carboxílico

[098] O composto do título foi preparado (22 mg, 0,029 mmol) como um sólido branco de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 2 Passo D substituindo NBS por NCS (7,4 mg, 0,055 mmol). MS(ES) 746,2 (M+H).

Exemplo 4

Ácido 6-[8-cloro-11-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-1-oxo-7-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2-il]-1-metil-benzotriazol-4-carboxílico

[099] O composto do título (6,2 mg, 16%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (30 mg, 0,056 mmol), 6-bromo-1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-4-carboxilato de metila (19 mg, 0,070 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (8 mg, 0,0087 mmol), Xantphos (12 mg, 0,021 mmol), e Cs_2CO_3 (60 mg, 0,19 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,288 min, MS(ES) 714,1 (M+H).

Exemplo 5

Ácido 6-[8-cloro-11-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-1-oxo-7-(1,3,5-

trimetilpirazol-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2-il]-3-metil-benzotriazol-4-carboxílico

[0100]O composto do título (3,7 mg, 9,3%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (30 mg, 0,056 mmol), 5-bromo-1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-7-carboxilato de metila (25 mg, 0,092 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (8 mg, 0,0087 mmol), Xantphos (12 mg, 0,021 mmol), e Cs_2CO_3 (60 mg, 0,19 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,360 min, MS(ES) 714,1 (M+H).

Exemplo 6

7-[8-Cloro-11-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-1-oxo-7-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2-il]-1-metil-indol-3-carbonitrila

[0101]O composto do título (13 mg, 34%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (30 mg, 0,056 mmol), 7-bromo-1-metil-1*H*-indol-3-carbonitrila (30 mg, 0,14 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (8 mg, 0,0087 mmol), Xantphos (12 mg, 0,021 mmol), e Cs_2CO_3 (60 mg, 0,19 mmol). LCMS: TR = 1,555 min, MS(ES) 693,1 (M+H).

Exemplo 7

Ácido 6-[8-cloro-11-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-1-oxo-7-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2-il]-1-metil-benzimidazol-4-carboxílico

Passo A. Preparação de 6-bromo-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carboxilato de metila

[0102]A uma solução de ácido 6-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carboxílico (200 mg, 0,84 mmol) em THF (5 mL) e MeOH (1 mL) a 0 °C foi adicionado trimetilsilildiazometano em Et_2O (2,0 M, 0,63 mL, 1,3 mmol). A reação foi agitada por 1 h a 0 °C de seguida aquecida até à t.a. A reação foi extinta por adição de AcOH gota a gota e concentrada em vácuo. O resíduo em bruto foi diluído com DCM (20 mL) e lavado com salmoura (10 mL). A camada orgânica foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada em vácuo. A uma solução do resíduo em bruto em DMF (2 mL) foi adicionado NaH (30 mg, 1,25 mmol) à t.a. e agitada por 30 min. Iodeto de metila (120 mg, 0,84 mmol) foi adicionado, e a reação foi agitada por 4 h à t.a. A mistura de reação foi esfriada até -78 °C e extinta com MeOH. A mistura foi diluída em DCM/H_2O (20 mL, 1:1), a camada orgânica separada e a camada aquosa foi extraída com DCM (2 x 5 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre $MgSO_4$, filtrados e concentrados em vácuo. O resíduo em bruto foi purificado por HPLC preparativa de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN até 20-80% MeCN 0,1% TFA) para render o composto do título (83 mg, 37%).

Passo B. Exemplo 7

[0103]O composto do título (3 mg, 8%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (30 mg, 0,056 mmol), 6-bromo-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-carboxilato de metila (35 mg, 0,13 mmol), $Pd_2(dba)_3$(8 mg, 0,0087 mmol), Xantphos (12 mg, 0,021 mmol), e Cs_2CO_3 (60 mg, 0,19 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,048 min, MS(ES) 713,0 (M+H).

Exemplo 8

Ácido 2-(4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-6-((8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-2(3*H*)-il)metil)isonicotínico

[0104]O composto do título (67 mg, 76%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando 2-cloro-6-((8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-2(3*H*)-il)metil)isonicotinato de metila (72 mg, 0,1 mmol), piperazino-1-carboxilato de *terc*-butila (22 mg, 0,12 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (2 mg, 0,002 mmol), Xantphos (3,5 mg, 0,006 mmol), e Cs_2CO_3 (49 mg, 0,15 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,025 min, MS(ES) 858,3 (M+H).

Exemplo 9

Ácido 2-((8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-2(3*H*)-il)metil)-6-(4-(furan-2-carbonil)piperazin-1-il)isonicotínico

Passo A. Preparação de 2-((8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-2(3*H*)-il)metil)-6-(piperazin-1-il)isonicotinato de metila

[0105]A uma solução de 4-(6-((8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-2(3*H*)-il)metil)-4-(metoxicarbonil)piridin-2-il)piperazino-1-carboxilato de *terc*-butila em CH_2Cl_2 (1 mL) foi adicionado TFA (0,5 mL) e a mistura foi agitada a temperatura ambiente por 12 h. A mistura de reação foi extraída em CH_2Cl_2 (3x15 mL), seca (Na_2SO_4 anidro) e concentrada em vácuo para dar o composto do título em bruto. MS(ES) 772,2 (M+H).

Passo B. Exemplo 9

[0106]A uma solução de 2-((8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-2(3*H*)-il)metil)-6-(piperazin-1-il)isonicotinato de metila (15 mg, 0,02 mmol), em CH_2Cl_2 (1 mL) à temperatura ambiente foi adicionado trietilamina (6 µL, 0,04 mmol) seguida por

cloreto de furan-2-carbonila (4 µL, 0,04 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 h. A mistura foi diluída com água (2 mL) e extraída em CH_2Cl_2 (3x5 mL), seca e concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em THF, MeOH, e H_2O (3 mL, 0,5 mL, 0,5 mL), e LiOH (5 mg) foi adicionado e a reação foi aquecida até 50 °C por 3 h. O material em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN até 35-95% MeCN 0,1% TFA) para render o composto do título (16 mg, 94%). LCMS: TR = 1,785 min, MS(ES) 852,4 (M+H).

Exemplo 10

Ácido 2-((8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-2(3*H*)-il)metil)-6-(piperazin-1-il)isonicotínico

[0107]O composto do título (54 mg, 63%) foi preparado de acordo com o Procedimento de saponificação geral D usando 2-((8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-2(3*H*)-il)metil)-6-(piperazin-1-il)isonicotinato de metila (87 mg, 0,11 mmol). LCMS: TR = 1,605 min, MS(ES) 758,3 (M+H).

Exemplo 11

Ácido 4-(8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-2(3*H*)-il)-1-(2-(dimetilamino)etil)-1*H*-indol-6-carboxílico

Passo A. Preparação de 4-amino-1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-indol-6-carboxilato de metila

[0108]A uma solução de 4-amino-1*H*-indol-6-carboxilato de metila (100 mg, 0,526 mmol) em DMF (3 mL) foi adicionado NaH (63 mg, 1,6 mmol) e agitado à t.a. por 15 min. 2-Bromo-N,N-dimetiletan-1-amina (96 mg, 0,631 mmol) foi adicionada, e a mistura resultante foi agitada por 30 min e de seguida extinta por TFA (0,081 mL, 1,0 mmol). A mistura de reação foi concentrada, e o resíduo foi purificado por HPLC

de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN até 0-50% MeCN 0,1% TFA) para dar o produto do composto do título (50 mg, 36%). MS(ES) 262,3 (M+H).

Passo B. Preparação de 4-(6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1*H*-indol-2-carboxamido)-1-(2-(dimetilamino)etil)-1*H*-indol-6-carboxilato de metila

[0109]A uma solução de ácido 6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-2-carboxílico (70 mg, 0,14 mmol), 4-amino-1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-indol-6-carboxilato de metila (40 mg, 0,15 mmol) e DMAP (34 mg, 0,28 mmol) em DCM (2 mL) foi adicionado EDC (54 mg, 0,28 mmol) e agitada à t.a. por 16 h. A mistura de reação foi concentrada, e o resíduo foi purificado por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN até 0-50% MeCN 0,1% TFA) para dar o composto do título (24 mg, 23%). LCMS: TR = 1,695 min, MS(ES) 742,8 (M+H).

Passo C. Exemplo 11

[0110]A uma solução de 4-(6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-carboxamido)-1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-indol-6-carboxilato de metila (24 mg, 0,032 mmol) e 1,3-dibromopropano (9,8 µl, 0,097 mmol) em DMF (0,5 mL) foi adicionado Cs_2CO_3 (53 mg, 0,16 mmol) de seguida agitada à t.a. por 20 h. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi dissolvido em THF (1 mL) e LiOH (0,2 mL, 2N) e agitado a 60 °C durante a noite. A mistura de reação foi concentrada, e o resíduo foi purificado por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN até 30-80% MeCN 0,1% TFA) para dar o composto do título (9 mg, 36%). LCMS: TR = 1,671 min, MS(ES) 768,7 (M+H).

Exemplo 12

Ácido 6-[8-cloro-11-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-1-oxo-7-(1,3,5-

trimetilpirazol-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2-il]-2-(2-morfolinoetil)indazol-4-carboxílico

Passo A. Preparação de 6-bromo-2-(2-morfolinoetil)-2*H*-indazol-4-carboxilato de metila

[0111]A uma solução de 6-bromo-1*H*-indazol-4-carboxilato de metila (100 mg, 0,392 mmol) em DMF (5 mL) foi adicionado NaH (30 mg, 1,25 mmol) à t.a. A mistura de reação foi agitada por 30 min, seguida por adição de 4-(2-bromoetil)morfolina (120 mg, 0,619 mmol). Depois de 4 h, a reação foi extinta com água e de seguida foi concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN até 20-75% MeCN 0,1% TFA) até separar os intermediários indazol regioisoméricos. O isômero de região desejado foi dissolvido em THF (5 mL) e MeOH (1 mL) e trimetilsilildiazometano (2,0 M em Et_2O, 0,25 mL, 0,50 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada por 30 min à t.a. e de seguida extinta por adição de AcOH gota a gota e concentrada em vácuo para render o composto do título (21 mg, 15%).

Passo B. Exemplo 12

[0112]O composto do título (4,6 mg, 10%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (30 mg, 0,056 mmol), 6-bromo-2-(2-morfolinoetil)-2*H*-indazol-4-carboxilato de metila (20 mg, 0,054 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (8 mg, 0,0087 mmol), Xantphos (12 mg, 0,021 mmol), e Cs_2CO_3 (60 mg, 0,19 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,048 min, MS(ES) 812,1 (M+H).

Exemplo 13

Ácido 7-[8-cloro-11-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-1-oxo-7-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2-il]-1-metil-indazol-3-

carboxílico

[0113]O composto do título (2,7 mg, 7%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (30 mg, 0,056 mmol), 7-bromo-1-metil-1*H*-indazol-3-carboxilato de metila (12 mg, 0,045 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (8 mg, 0,0087 mmol), Xantphos (12 mg, 0,021 mmol), e Cs_2CO_3 (60 mg, 0,19 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,843 min, MS(ES) 712,7 (M+H).

Exemplo 14

Ácido 6-[8-cloro-11-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-1-oxo-7-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2-il]-1-(2-morfolinoetil)indazol-4-carboxílico

Passo A. Preparação de 6-bromo-1-(2-morfolinoetil)-1*H*-indazol-4-carboxilato de metila

[0114]O composto do título (34 mg, 24%) foi preparado seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 12, Passo A.

Passo B. Exemplo 14

[0115]O composto do título (7,4 mg, 17%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (30 mg, 0,056 mmol), 6-bromo-1-(2-morfolinoetil)-1*H*-indazol-4-carboxilato de metila (34 mg, 0,092 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (8 mg, 0,0087 mmol), Xantphos (12 mg, 0,021 mmol), e Cs_2CO_3 (60 mg, 0,19 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,661 min, MS(ES) 811,8 (M+H).

Exemplo 15

8-Cloro-11-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-2-[1-metil-3-(2*H*-tetrazol-5-

il)indol-7-il]-7-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-1-ona

[0116]A uma solução de 7-(8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-2(3*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-3-carbonitrila (10 mg, 0,014 mmol) em DMF (1 mL) foi adicionado NaN_3 (10 mg, 0,15 mmol) e cloreto de amônio (10 mg, 0,19 mmol). A reação foi tapada e aquecida até 130 °C por 72 h e de seguida esfriada até à t.a. A preparação descrita no procedimento geral de acoplamento A foi seguida, depois purificada por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN até 35-95% MeCN 0,1% TFA) para render o composto do título (2 mg, 19%). LCMS: TR = 1,980 min, MS(ES) 735,9 (M+H).

Exemplo 16

Ácido 7-[8-cloro-11-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-1-oxo-7-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2-il]-2-metil-indazol-3-carboxílico

[0117]O composto do título (6,1 mg, 16%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (30 mg, 0,056 mmol), 7-bromo-2-metil-2*H*-indazol-3-carboxilato de metila (12 mg, 0,045 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (8 mg, 0,0087 mmol), Xantphos (29 mg, 0,11 mmol), e Cs_2CO_3 (60 mg, 0,19 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,463 min, MS(ES) 713,0 (M+H).

Exemplo 17

Ácido 2-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-((8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2(3H)-il)metil)isonicotínico.

[0118]A uma solução de 2-((8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-

oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-2(3*H*)-il)metil)-6-(piperazin-1-il)isonicotinato de metila (15 mg, 0,02 mmol), em CH_2Cl_2 (1 mL) à t.a. foi adicionada trietilamina (6 µL, 0,04 mmol) seguida por cloreto de acetila (3 µL, 0,04 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 h. A mistura foi diluída com água (2 mL) e extraída em CH_2Cl_2 (3x5 mL), seca e evaporada. O material em bruto foi submetido a condições de saponificação seguindo o Procedimento Geral D seguido por purificação por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN até 35-95% MeCN 0,1% TFA) para render o composto do título (14 mg, 88%). LCMS: TR = 1,721 min, MS(ES) 800,4 (M+H).

Exemplo 18

Ácido 5-[8-cloro-11-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-1-oxo-7-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2-il]-2,3-di-hidrobenzofuran-7-carboxílico

[0119]O composto do título (2 mg, 5%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (30 mg, 0,056 mmol), 5-bromo-2,3-di-hidrobenzofuran-7-carboxilato de metila (30 mg, 0,12 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (8 mg, 0,0087 mmol), Xantphos (29 mg, 0,11 mmol), e Cs_2CO_3 (60 mg, 0,19 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,825 min, MS(ES) 700,8 (M+H).

Exemplo 19

Ácido (*R*)-5-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-3-etil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)quinolino-8-carboxílico

[0120]O composto do título (rendimento de 53%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-3-etil-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-

a]indol-1(2*H*)-ona e 5-bromoquinolino-8-carboxilato de metila seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. MS(ES) 724,3 (M+H).

Exemplo 20

Ácido (*R*)-6-((7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-3-etil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)metil)nicotínico

[0121]A uma solução de (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-3-etil-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2*H*)-ona (25 mg, 46 mmol) em DMF anidro (2 mL) foi adicionado NaH (60%) (3 mg, 78 mmol) a 0 °C sob atmosfera de N_2 e agitada por 10 min. 6-(Bromometil)nicotinato de metila (1,7 eq.) foi adicionado à mistura de reação e agitada por 10 min a 0 °C e 1 h à t.a. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (20 mL), lavada com salmoura (2 X 10 mL), seca sobre $MgSO_4$ anidro e concentrada em vácuo. O material em bruto foi submetido a condições de saponificação seguindo o Procedimento Geral D seguido por purificação por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN até 50-95% MeCN 0,1% TFA) para dar o composto do título (rendimento de 68%). MS(ES) 688,3 (M+H) Rf = 0,79.

Exemplo 21

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-3-etil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)benzoico

[0122]O composto do título (rendimento de 52%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-3-etil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2*H*)-ona e 3-bromobenzoato de metila seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. MS(ES) 673,2 (M+H).

Exemplo 22

Ácido 2-(5-(8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-2(3*H*)-il)-1-metil-1*H*-

indol-3-il)acético

[0123]O composto do título (56 mg, 77%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (54 mg, 0,1 mmol), 2-(5-bromo-1-metil-1*H*-indol-3-il)acetato de metila (34 mg, 0,12 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (2 mg, 0,002 mmol), Xantphos (3,5 mg, 0,006 mmol), e Cs_2CO_3 (49 mg, 0,15 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,756 min, MS(ES) 726,3 (M+H).

Exemplo 23

Ácido (*R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-3-etil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)benzoico

[0124]O composto do título (rendimento de 85%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-3-etil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2*H*)-ona e 4-bromobenzoato metila seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. MS(ES) 673,2 (M+H); ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,14 (m, 2H, J = 8Hz), 8,10 (m, 1H), 7,47 (m, 1H, J = 8Hz) 7,75 (m, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 6,65 (m, 2H), 4,11 (tr, 2H, J = 8Hz), 3,97 (s múltiplo, m, 5H), 3,52-3,34 (m, 2H), 2,33 (m, 6H), 2,30-2,09 (s múltiplo sobreposto, tr, 10H), 1,64 (m, 2H), 0,57 (tr, 3H, J = 8Hz).

Exemplo 24

(*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-3-etil-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2*H*)-ona

[0125]A uma solução de 6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1H-indol-2-carboxilato de etila (1,25 g, 2,37 mmol) em acetonitrila anidro (20 mL) foi adicionado carbonato de césio (1,5 g, 4,74 mmol) seguido por 2,2-dióxido de (*R*)-4-etil-1,2,3-oxatiazolidino-3-carboxilato de *terc*-butila (3,8 mmols). A mistura de reação foi agitada a 80 °C durante a noite. Carbonato de césio adicional

(0,5 eq) e 2,2-dióxido de (*R*)-4-etil-1,2,3-oxatiazolidino-3-carboxilato de *terc*-butila (0,5 eq) foram adicionados à mistura e a reação foi aquecida por 6 h adicionais a 80 ˚C. A mistura de reação foi esfriada até à temperatura ambiente, diluída com acetato de etila (100 mL). A solução foi lavada com salmoura (3 X 50 mL), seca com $MgSO_4$ anidro, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em DCM anidro (30 mL) e esfriado até 0 °C de seguida TFA (10 eq) foi adicionado gota a gota. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 4 h. A mistura de reação foi concentrada até à secura, de seguida, redissolvida em EtOH anidro (20 mL). K_2CO_3 anidro (15 eq.) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada à t.a. por 2 h e de seguida foi concentrada até 1/3 do volume original e diluída com acetato de etila (100 mL). A solução foi lavada com salmoura (3 X 50 mL), seca sobre $MgSO_4$ anidro, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de DCM/metanol = 0-5%) para dar o composto do título (80% por 3 passos). MS(ES) 553,2 (M+H), Rf = 0,84; ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,66 (m, 1H, J = 8Hz), 7,24 (m, 1H, J = 8Hz), 6,65 (m, 2H), 5,77 (m, 1H), 4,03 (tr, 2H, J = 8Hz), 3,99 (m, 3H), 3,52-3,50 (m, 1H), 3,49-3,38 (m, 1H), 3,38-3,34 (m, 2H), 2,35 (m, 6H), 2,19 (tr, 2H, J = 8Hz), 2,09 (2m, 6H), 1,59 (m, 2H), 1,26 (tr, 3H, J = 8Hz).

Exemplo 25

Ácido 7-(8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2(3*H*)-il)-2,3-di-hidrobenzo[*b*][1,4]dioxino-5-carboxílico

[0126]O composto do título foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona e 7-bromo-2,3-di-hidrobenzo[*b*][1,4]dioxino-5-carboxilato de metila seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. MS(ES) 717,2 (M+H).

Exemplo 26

Ácido (*R*)-8-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxino-6-carboxílico

[0127]O composto do título (rendimento de 45%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona e 8-bromo-2,3-di-hidrobenzo[*b*][1,4]dioxino-6-carboxilato de metila seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. MS(ES) 717,2 (M+H).

Exemplo 27

Ácido 2-((8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-2(3*H*)-il)metil)-6-(4-((5-metilfuran-2-il)sulfonil)piperazin-1-il)isonicotínico

[0128]A uma solução de 2-((8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-2(3*H*)-il)metil)-6-(piperazin-1-il)isonicotinato de metila (15 mg, 0,02 mmol), em CH_2Cl_2 (1 mL) à t.a. foi adicionado Et_3N (6 µL, 0,04 mmol) seguido por cloreto de 5-clorotiofeno-2-sulfonila (6 µL, 0,04 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 h. A mistura foi diluída com água (2 mL) e extraída em CH_2Cl_2 (3x5 mL), seca e concentrada. O material em bruto foi submetido a condições de saponificação seguindo o Procedimento Geral D e purificado por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN até 35-95% MeCN 0,1% TFA) para render o composto do título (13 mg, 69%). LCMS: TR = 2,019 min, MS(ES) 902,3 (M+H).

Exemplo 28

Ácido 4-[8-cloro-11-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-1-oxo-7-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2-il]-2-[2-(dimetilamino)etil]indazol-6-carboxílico

Passo A. Preparação de 4-bromo-2-(2-(dimetilamino)etil)-2*H*-indazol-6-carboxilato de metila

[0129]O composto do título (28 mg, 22%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral G usando 4-bromo-1*H*-indazol-6-carboxilato de metila (100 mg, 0,393 mmol), NaH (15 mg, 0,625 mmol), e 2-bromo-*N*,*N*-dimetiletan-1-amina (120 mg, 0,515 mmol).

Passo B. Exemplo 28

[0130]O composto do título (22 mg, 51%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (30 mg, 0,056 mmol), 4-bromo-2-(2-(dimetilamino)etil)-2*H*-indazol-6-carboxilato de metila (20 mg, 0,061 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (5 mg, 0,0054 mmol), Xantphos (8 mg, 0,013 mmol), e Cs_2CO_3 (60 mg, 0,19 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D usando LiOH (5 mg, 0,21 mmol). LCMS: TR = 1,631 min, MS(ES) 770,2 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 8,71 (m, 1H), 8,24 (d, J = 1,2Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,48 (d, J = 1,1Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,6Hz, 1H), 6,73 (m, 2H), 4,98 (t, J = 6,7Hz, 2H), 4,13 (t, J = 6,8Hz, 2H), 3,98 (t, J = 6,4Hz, 2H), 3,78 (m, 3H), 3,76-3,74 (m, 4H), 3,09 – 3,00 (m, 2H), 2,77 (m, 3H), 2,76 (m, 3H), 2,24 (m, 6H), 2,13 – 1,99 (m, 5H), 1,93 (m, 3H), 1,75 (quint, J = 8,0Hz, 2H).

Exemplo 29

Ácido (*R*)-6-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-3-etil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-4-carboxílico

[0131]O composto do título (rendimento de 45%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-3-etil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-

a]indol-1(2*H*)-ona e 6-bromo-1-metil-1*H*-indol-4-carboxilato de metila seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. MS(ES) 727,2 (M+H).

Exemplo 30

Ácido 6-[8-cloro-11-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-1-oxo-7-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2-il]-1-[2-(dimetilamino)etil]indazol-4-carboxílico

Passo A. Preparação de 6-bromo-1-(2-(dimetilamino)etil)-1*H*-indazol-4-carboxilato de metila

[0132]O composto do título (39 mg, 30%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 12, Passo A usando 6-bromo-1*H*-indazol-4-carboxilato de metila (100 mg, 0,392 mmol), NaH (30 mg, 1,25 mmol), sal de 2-bromo-*N*,*N*-dimetiletan-1-amina HBr (130 mg, 0,56 mmol), e trimetilsilildiazometano (2,0 M em Et_2O, 0,1 mL, 0,2 mmol).

Passo B. Exemplo 30

[0133]O composto do título (17 mg, 40%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (30 mg, 0,056 mmol), 6-bromo-1-(2-(dimetilamino)etil)-1*H*-indazol-4-carboxilato de metila (20 mg, 0,061 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (5 mg, 0,0054 mmol), Xantphos (8 mg, 0,013 mmol), e Cs_2CO_3 (60 mg, 0,19 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D usando LiOH (5 mg, 0,21 mmol). LCMS: TR = 1,656 min, MS(ES) 770,3 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 8,44 (d, J = 0,8Hz, 1H), 8,25 (t, J = 1,3Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,7Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,5Hz, 1H), 6,74 (m, 2H), 4,97 (t, J = 6,7Hz, 2H), 4,08 (t, J = 8,0Hz, 2H), 3,98 (t, J = 6,3Hz, 2H), 3,83 – 3,70 (m, 5H), 3,62-3,59 (m, 2H), 3,06 (t, J = 8,0Hz, 2H), 2,78 (m, 3H), 2,77 (m, 3H), 2,22 (m, 6H), 2,15 – 2,00 (m, 5H), 1,96 – 1,83 (m, 5H).

Exemplo 31

Ácido 6-(8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-2(3*H*)-il)-1-(2-morfolinoetil)-1*H*-indol-4-carboxílico

Passo A. Preparação de 6-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-4-carboxilato de metila

[0134]A uma solução de 6-bromo-1*H*-indol-4-carboxilato de metila (200 mg, 0,79 mmol) em DMF (5 mL) foi adicionado NaH (38 mg, 0,95 mmol) e agitada à t.a. por 15 min. (2-(Clorometoxi)etil)trimetilsilano (197 mg, 1,2 mmol) foi adicionado, e a mistura resultante foi agitada por 30 min adicionais. A reação foi extinta por adição de MeOH (1 mL) e de seguida foi concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, Hex/EtOAc = gradiente de 0-25%) para dar o composto do título (270 mg, 89%) como um óleo incolor. LCMS: TR = 1,939 min, MS(ES) 384,1 (M+H)

Passo B. Preparação de 6-(8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2(3*H*)-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-4-carboxilato de metila

[0135]O composto do título (187 mg, 80%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (150 mg, 0,278 mmol), 6-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-4-carboxilato de metila (128 mg, 0,334 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (5 mg, 0,0054 mmol), Xantphos (8 mg, 0,013 mmol), e Cs_2CO_3 (181 mg, 0,556 mmol). LCMS: TR = 2,461 min, MS(ES) 842,3 (M+H).

Passo C. Preparação de 6-(8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2(3*H*)-il)-1*H*-indol-4-carboxilato de metila

[0136]A mistura de 6-(8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2(3H)-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-4-carboxilato de metila (170 mg, 0,202 mmol), TBAF (2,0 ml, 2,0 mmol) foi aquecida até 100 °C sob radiação de micro-ondas em um Biotage Initiator por 20 min. A reação foi extinta por adição de H_2O (5 mL) e de seguida extraída com DCM (10 mL x 2). A solução orgânica combinada foi concentrada e purificada por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN até 35-95% MeCN 0,1% TFA) para dar o composto do título (80 mg, 56%). LCMS: TR = 2,065 min, MS(ES) 712,3 (M+H).

Passo D. Exemplo 31

[0137]A uma solução de 6-(8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2(3*H*)-il)-1*H*-indol-4-carboxilato de metila (20 mg, 0,028 mmol) em DMF (0,5 mL) foi adicionado NaH (4,5 mg, 0,11 mmol) de seguida agitada por 20 min. 4-(2-Bromoetil)morfolina (16 mg, 0,084 mmol) foi adicionada, e a mistura resultante foi agitada à t.a. por 20 h. A reação foi extinta por MeOH (0,5 mL), acidificada com TFA e purificada por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN até 30-80% MeCN 0,1% TFA) para dar o composto do título (9,8 mg, 43%). LCMS: TR = 1,670 min, MS(ES) 811,3 (M+H).

Exemplo 32

Ácido 4-(8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2(3*H*)-il)-1-(metilsulfonil)-1*H*-indol-6-carboxílico

Passo A. Preparação de 4-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-6-carboxilato de metila

[0138]Os compostos do título foram preparados de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 31, Passo A usando 4-bromo-1H-indol-6-

carboxilato de metila. MS(ES) 384,1 (M+H).

Passo B. Preparação de 4-(8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2(3*H*)-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-6-carboxilato de metila

[0139]O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento no Exemplo 31 Passo B substituindo 6-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-4-carboxilato de metila por 4-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-6-carboxilato de metila.MS(ES) 842,3 (M+H).

Passo C. Preparação de 4-(8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2(3*H*)-il)-1*H*-indol-6-carboxilato de metila

[0140]O composto do título (50 mg, 59%) foi preparado de acordo com o procedimento no Exemplo 31, Passo C usando 4-(8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2(3*H*)-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-6-carboxilato de metila (100 mg, 0,12 mmol) e TBAF (0,593 mL, 0,593 mmol). LCMS: TR = 2,056 min, MS(ES) 712,2 (M+H).

Passo D. Exemplo 32.

[0141]A uma solução de 4-(8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2(3*H*)-il)-1*H*-indol-6-carboxilato de metila (25 mg, 0,035 mmol) em DMF (1 mL) foi adicionado NaH (4,21 mg, 0,105 mmol) e agitada por 15 min. MsCl (8,20 µl, 0,11 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada durante a noite. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em THF (0,3 mL) e LiOH (0,2 mL, 2 N) e de seguida agitado a 60 °C por 4 h. A mistura de reação foi concentrada, e o resíduo foi purificado por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN até 40-90% MeCN 0,1% TFA) para dar o composto do título (4 mg, 15%)

como um sólido esbranquiçado. LCMS: TR = 1,979 min, MS(ES) 775,9 (M+H).

Exemplo 33

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)benzo[*d*][1,3]dioxole-5-carboxílico

[0142]O composto do título (rendimento de 42%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona e 7-bromobenzo[*d*][1,3]dioxole-5-carboxilato de metila seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. MS(ES) 703,2 (M+H).

Exemplo 34

Ácido 2-((8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-2(3*H*)-il)metil)-6-(4-(dimetilcarbamoil)piperazin-1-il)isonicotínico

[0143]A uma solução de 2-((8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-2(3*H*)-il)metil)-6-(piperazin-1-il)isonicotinato de metila (15 mg, 0,02 mmol), em CH_2Cl_2 (1 mL) à temperatura ambiente foi adicionada trietilamina (6 µL, 0,04 mmol) seguida por cloreto dimetilcarbâmico (4 µL, 0,04 mmol) e de seguida a mistura foi agitada à t.a. por 1 h. A mistura foi diluída com água (2 mL) e extraída em CH_2Cl_2 (3x5 mL), seca e concentrada. O material em bruto foi submetido a condições de saponificação seguindo o Procedimento Geral D e purificado por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN até 35-95% MeCN 0,1% TFA) para render o composto do título (11 mg, 66%). LCMS: TR = 1,761 min, MS(ES) 829,3 (M+H).

Exemplo 35

Ácido (*R*)-2-cloro-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-

oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)benzoico

[0144]O composto do título (rendimento de 88%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona e 4-bromo-2-clorobenzoato de metila seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. MS(ES) 693,2 (M+H).

Exemplo 36

Ácido 4-[8-cloro-11-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-1-oxo-7-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2-il]-2-metil-indazol-6-carboxílico

[0145]O composto do título (26 mg, 65%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (30 mg, 0,056 mmol), 4-bromo-2-metil-2*H*-indazol-6-carboxilato de metila (20 mg, 0,074 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (5 mg, 0,0054 mmol), Xantphos (8 mg, 0,013 mmol), e Cs_2CO_3 (60 mg, 0,19 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D usando LiOH (5 mg, 0,21 mmol). LCMS: TR = 1,873 min, MS(ES) 713,1 (M+H).

Exemplo 37

Ácido 5-(8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-2(3*H*)-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxílico

[0146]A uma solução de ácido 6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-2-carboxílico (50 mg, 0,1 mmol) em DMF (2 mL) foram adicionados 5-amino-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metila (15 mg, 0,1 mmol), HBTU (76 mg, 0,2 mmol), trietilamina (42 µL, 0,3 mmol), e a mistura foi agitada à t.a. por 10 h. Água (5 mL) foi adicionada à mistura e extraída com CH_2Cl_2 (3 x 5 mL).

A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4 anidro) e concentrada. À solução em bruto em DMF (3 mL) foram adicionados 1,3-dibromopropano (42 µL, 0,4 mmol) e Cs_2CO_3 (130 mg, 0,4 mmol). A mistura foi agitada a 40 ºC por 6 h, filtrada, diluída com água (5 mL) e extraída com CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4 anidro) e concentrada em vácuo. O material em bruto foi submetido a condições de saponificação seguindo o Procedimento Geral D e purificado por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN até 35-95% MeCN 0,1% TFA) para render o composto do título (34 mg, 52%). LCMS: TR = 2,088 min, MS(ES) 650,2 (M+H).

Exemplo 38

Ácido 2-((8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-2(3*H*)-il)metil)-6-(4-(fenetilsulfonil)piperazin-1-il)isonicotínico

[0147]A uma solução de 2-((8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-2(3*H*)-il)metil)-6-(piperazin-1-il)isonicotinato de metila (15 mg, 0,02 mmol), em CH_2Cl_2 (1 mL) à temperatura ambiente foi adicionada trietilamina (6 µL, 0,04 mmol) seguida por cloreto de 2-feniletano-1-sulfonila (8 mg, 0,04 mmol) e a mistura foi agitada à t.a. por 1 h. A mistura foi diluída com água (2 mL) e extraída com CH_2Cl_2 (3x5 mL), seca e concentrada. O material em bruto foi submetido a condições de saponificação seguindo o Procedimento Geral D e purificado por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN até 35-95% MeCN 0,1% TFA) para render o composto do título (17 mg, 92%). LCMS: TR = 1,959 min, MS(ES) 926,3 (M+H).

Exemplo 39

Ácido 6-[8-cloro-11-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-1-oxo-7-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2-il]-1-etil-indazol-4-

carboxílico

Passo A. Preparação de 6-bromo-1-etil-1*H*-indazol-4-carboxilato de metila

[0148]O composto do título (44 mg, 39%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 12, Passo A usando 6-bromo-1*H*-indazol-4-carboxilato de metila (100 mg, 0,392 mmol) e brometo de etila (85 mg, 0,78 mmoL).

Passo B. Exemplo 39

[0149]O composto do título (6 mg, 18%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral A usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (25 mg, 0,046 mmol), 6-bromo-1-etil-1*H*-indazol-4-carboxilato de metila (20 mg, 0,071 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4 mg, 0,0044 mmol), Xantphos (6 mg, 0,010 mmol), e Cs_2CO_3 (60 mg, 0,19 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,977 min, MS(ES) 727,2 (M+H).

Exemplo 40

Ácido 4-[8-cloro-11-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-1-oxo-7-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2-il]-1-[2-(dimetilamino)etil]indazol-6-carboxílico

Passo A. Preparação de 4-bromo-1-(2-(dimetilamino)etil)-1*H*-indazol-6-carboxilato de metila

[0150]O composto do título (70 mg, 55%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 12, Passo A usando 4-bromo-1*H*-indazol-6-carboxilato de metila (100 mg, 0,393 mmol) e 2-bromo-*N*,*N*-dimetiletan-1-amina (120 mg, 0,515 mmol).

Passo B. Exemplo 40

[0151]O composto do título (26 mg, 60%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-

[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (30 mg, 0,056 mmol), 4-bromo-1-(2-(dimetilamino)etil)-1*H*-indazol-6-carboxilato de metila (20 mg, 0,061 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (5 mg, 0,0054 mmol), Xantphos (8 mg, 0,013 mmol), e Cs_2CO_3 (60 mg, 0,19 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,666 min, MS(ES) 770,3 (M+H).

Exemplo 41

Ácido (*R*)-5-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-3-etil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-7-carboxílico

[0152]O composto do título (rendimento de 48%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-3-etil-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2*H*)-ona e 5-bromo-1-metil-1*H*-indol-7-carboxilato de metila seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. MS(ES) 726,2 (M+H).

Exemplo 42

Ácido 6-[8-cloro-11-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-1-oxo-7-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2-il]-2-[2-(dimetilamino)etil]indazol-4-carboxílico

Passo A. Preparação de 6-bromo-2-(2-(dimetilamino)etil)-2*H*-indazol-4-carboxilato de metila

[0153]O composto do título (13 mg, 10%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 12, Passo A usando 6-bromo-1*H*-indazol-4-carboxilato de metila (100 mg, 0,392 mmol), hidreto de sódio (30 mg, 1,25 mmol), sal de 2-bromo-*N*,*N*-dimetiletan-1-amina HBr (130 mg, 0,56 mmol).

Passo B. Exemplo 42

[0154]O composto do título (12 mg, 28%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-

dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (30 mg, 0,056 mmol), 6-bromo-2-(2-(dimetilamino)etil)-2*H*-indazol-4-carboxilato de metila (13 mg, 0,039 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (5 mg, 0,0054 mmol), Xantphos (8 mg, 0,013 mmol), e Cs_2CO_3 (60 mg, 0,19 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,662 min, MS(ES) 770,2 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 8,81 (m, 1H), 7,90 – 7,83 (m, 1H), 7,80 (d, J = 1,7Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,5Hz, 1H), 6,73 (m, 2H), 5,03 (t, J = 6,6Hz, 2H), 4,04 (t, J = 7,1Hz, 2H), 3,96 (t, J = 6,3Hz, 2H), 3,78 (m, 3H), 3,69 (dt, J = 25,3, 6,3Hz, 4H), 3,06 (t, J = 7,4Hz, 2H), 2,78 (m, 3H), 2,77 (m, 3H), 2,22 (m, 6H), 2,08 (q, J = 6,8Hz, 2H), 2,02 (m, 3H), 1,91 (m, 3H), 1,79 (q, J = 7,9,7,3Hz, 2H).

Exemplo 43

Ácido 2-((8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-2(3*H*)-il)metil)isonicotínico

[0155]A uma solução de 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (54 mg, 0,1 mmol) em DMF (2 mL) foi adicionado NaH (5 mg, 0,12 mmol) e a mistura foi agitada à t.a. por 10 min. 2-(bromometil)isonicotinato de metila (28 mg, 0,12 mmol, 1,2 eqv.) foi adicionado à mistura seguido por TBAI (37 mg, 0,1 mmol) e agitado por 2 h adicionais. A mistura foi diluída com água (5 mL) e extraída com CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e concentrada em vácuo. O material em bruto foi submetido a condições de saponificação seguindo o Procedimento Geral D usando LiOH a 2M (1 mL) e purificado por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN até 35-95% MeCN 0,1% TFA) para render o composto do título (59 mg, 88%). LCMS: TR = 1,849 min, MS(ES) 674,2 (M+H).

Exemplo 44

Ácido 6-[8-cloro-11-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-1-oxo-7-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2-il]-1*H*-indazol-4-carboxílico

Passo A. Preparação de 6-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-4-carboxilato de metila

[0156]O composto do título (154 mg, 93%) foi preparado usando o procedimento descrito no Exemplo 39, Passo A usando 6-bromo-1*H*-indazol-4-carboxilato de metila (110 mg, 0,43 mmol), (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (110 mg, 0,65 mmol), e hidreto de sódio (10 mg, 0,43 mmol) e purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-100%).

Passo B. Preparação de 6-(8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-2(3*H*)-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-4-carboxilato de metila

[0157]O composto do título foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (30 mg, 0,056 mmol), 6-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-4-carboxilato de metila (32 mg, 0,083 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (8 mg, 0,0087 mmol), Xantphos (12 mg, 0,021 mmol), e Cs_2CO_3 (50 mg, 0,15 mmol).

Passo C. Exemplo 44

[0158]6-(8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-2(3*H*)-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indazol-4-carboxilato de metila foi dissolvido em TBAF (1,0 M em THF, 3 mL). A reação foi irradiada no micro-ondas a 100 °C por 1 h. Água (0,5 mL) e LiOH (5 mg, 0,21 mmol) foram adicionados, e a reação foi aquecida até 50 °C por 1 h adicional. A preparação descrita no procedimento geral de acoplamento A foi seguida, depois purificada por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18,

gradiente de H_2O/CH_3CN 35-95% MeCN 0,1% TFA) para render o composto do título (8 mg, 20% dois Passos). LCMS: TR = 1,837 min, MS(ES) 699,3 (M+H).

Exemplo 45

Ácido 4-[8-cloro-11-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-1-oxo-7-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2-il]-1-metil-indazol-6-carboxílico

[0159]O composto do título (21 mg, 52%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (30 mg, 0,056 mmol), 4-bromo-1-metil-1*H*-indazol-6-carboxilato de metila (20 mg, 0,074 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (5 mg, 0,0054 mmol), Xantphos (8 mg, 0,013 mmol), e Cs_2CO_3 (60 mg, 0,19 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,849 min, MS(ES) 713,2 (M+H), ^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 8,25 (m, 1H), 8,06 (d, J = 1,0Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,1Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,6Hz, 1H), 6,72 (m, 2H), 4,15 (m, 3H), 4,12 (t, J = 6,0Hz, 2H) 3,97 (t, J = 6,3Hz, 2H), 3,78 (m, 3H), 3,76 (t, J = 3,8Hz, 2H), 3,04 (d, J = 8,0Hz, 2H), 2,23 (m, 6H), 2,13-2,00 (m, 5H), 1,93 (m, 3H), 1,75 (m, 2H).

Exemplo 46

Ácido 2-(6-(8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-2(3*H*)-il)-3,4-di-hidroquinolin-1(2*H*)-il)acético

[0160]A uma solução de ácido 6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-2-carboxílico (50 mg, 0,1 mmol) em DMF (2 mL) foram adicionados 6-amino-3,4-di-hidroquinolino-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butila (25 mg, 0,1 mmol), HBTU (76 mg, 0,2 mmol), trietilamina (42 µL, 0,3 mmol), e a mistura foi agitada à t.a. por 10 h. Água (5 mL) foi adicionada à mistura e essa foi extraída em CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e concentrada. À

solução de material em bruto em DMF (3 mL) foram adicionados 1,3-dibromopropano (42 µL, 0,4 mmol), Cs_2CO_3 (130 mg, 0,4 mmol), e a mistura foi agitada a 40 ºC por 6 h. A mistura foi filtrada, diluída com água (5 mL) e extraída com CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e concentrada. O resíduo em bruto foi dissolvido em CH_2Cl_2 (2 mL) e TFA (2 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 6 h. $NaHCO_3$ aquoso saturado (8 mL) foi adicionado à mistura e extraído com DCM (3 x 5 mL). A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4, e concentrada. A uma solução de material em bruto em DMF (1 mL) foi adicionado NaH (5 mg, 0,12 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 10 min. Bromoacetato de etila (14 µL, 0,12 mmol) foi adicionado à mistura e agitado à t.a. por 2 h. A mistura de reação foi extinta com água (5 mL) e extraída com CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e concentrada em vácuo. O material em bruto foi submetido a condições de saponificação seguindo o Procedimento Geral D e purificado por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN até 35-95% MeCN 0,1% TFA) para render o composto do título (15 mg, 21%). LCMS: TR = 2,023 min, MS(ES) 728,2 (M+H).

Exemplo 47

Ácido 2-((8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-2(3*H*)-il)metil)-6-(4-(ciclopropilsulfonil)piperazin-1-il)isonicotínico

[0161]O composto do título (10 mg, 58%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 38 usando 2-((8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-2(3*H*)-il)metil)-6-(piperazin-1-il)isonicotinato de metila (15 mg, 0,02 mmol) e cloreto de ciclopropanossulfonila (6 µL, 0,04 mmol) seguido por condições de saponificação seguindo o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,931 min, MS(ES) 862,3 (M+H).

Exemplo 48

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-carboxílico

[0162]O composto do título (rendimento de 40%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2*H*)-ona e 3-bromo-1-metil-1*H*-indazol-6-carboxilato de metila seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. MS(ES) 713,2 (M+H).

Exemplo 49

Ácido 3-(8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2(3*H*)-il)-1-(2-morfolinoetil)-1*H*-indazol-6-carboxílico

Passo A. Preparação de 3-bromo-1-(2-morfolinoetil)-1*H*-indazol-6-carboxilato de metila

[0163]A uma solução de 3-bromo-1H-indazol-6-carboxilato de metila (0,27 mmol) em DMF (3 mL) foi adicionado hidreto de sódio (10 mg, 0,69 mmol), e a reação foi agitada 5 min à t.a. 4-(2-Cloroetil)morfolina (1,1 mmol) foi adicionada, e a reação foi agitada por 1 h adicional. A reação foi diluída com EtOAc (10 mL), lavada com H_2O (3 x 10 mL), seca sobre $MgSO_4$ e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-40%) para render o composto do título (76 mg, 75%).

Passo B. Exemplo 49

[0164]Um balão seco à chama foi carregado com $Pd_2(dba)_3$ (1 mg, 0,5% molar), Xantphos (2 mg, 1% molar), carbonato de césio (27 mg, 0,084 mmol), 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-1-ona (30 mg, 0,056 mmol), 3-bromo-1-(2-

morfolinoetil)-1H-indazol-6-carboxilato de metila (24 mg, 0,067 mmol), e 1,4-dioxano (1 mL). A mistura de reação foi desgaseificada por 10 min sob árgon e agitada por 16 h a 110ºC de seguida foi concentrada em vácuo. O resíduo foi filtrada através de almofada de sílica com DCM/MeOH (3/1) de seguida foi concentrada em vácuo. A uma solução de 3-(8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2(3H)-il)-1-(2-morfolinoetil)-1*H*-indazol-6-carboxilato de metila em bruto (0,056 mmol) em mistura de metanol e dioxano (1 mL/2 mL) foi adicionado hidróxido de sódio (0,2 mL, solução a 2M). A mistura de reação foi agitada por 3 h à temperatura ambiente e de seguida foi concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN até 5-95% CH_3CN 0,1% TFA) para render o composto do título (17 mg, 36%). LCMS: TR = 0,669 min (método não polar,>99%, ELSD); MS(ES) 812,2 [M+H]; ^{1}H RMN (DMSO, 400Mhz) δ (ppm) 8,41 (m, 1H), 7,79 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,4,1,2Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,8Hz, 1H), 6,71 (m, 2H), 4,92-4,79 (m, 2H), 4,05 (t, J = 6,0Hz, 2H), 3,99-3,95 (m, 4H), 3,85 (t, J = 6,0Hz, 2H), 3,76 (m, 3H), 3,71-3,55 (m, 6H), 3,26-3,10 (m, 2H), 3,07 (t, J = 6,8Hz, 2H), 2,21 (m, 6H), 2,12-2,01 (m, 2H), 2,02 (m, 3H), 1,92 (m, 3H), 1,85-1,62 (m, 2H).

Exemplo 50

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-(2-morfolinoetil)-1*H*-indazol-6-carboxílico

[0165]O composto do título (40 mg, 87%) foi preparado de acordo com os procedimentos descrito no Exemplo 49 Passo B substituindo 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-1-ona por (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-

a]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,056 mmol). LCMS: TR = 0,697 min (método não polar,>99%, ELSD); MS(ES) 812,3 [M+H]; ^{1}H RMN (DMSO, 400Mhz) δ (ppm) 8,41 (m, 1H), 7,78 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,4,1,2Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,4Hz, 1H), 6,71 (m, 2H), 4,91-4,85 (m, 2H), 4,48-4,43 (m, 2H), 4,25-4,18 (m, 2H), 4,02-3,99 (m, 4H), 3,96-3,92 (m, 1H), 3,77 (m, 3H), 3,75-3,51 (m, 4H), 3,39-3,16 (m, 4H), 3,23 (m, 6H), 2,10 (m, 1,5H), 2,10 (m, 1,5H), 2,10-1,97 (m, 2H), 1,89 (m, 1,5H), 1,02 (d, J = 6,0Hz, 3H).

Exemplo 51

Ácido (*R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-7-carboxílico

[0166]O composto do título (rendimento de 84%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2*H*)-ona e 4-bromo-1-metil-1*H*-indol-7-carboxilato de metila seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. MS(ES) 712,3 (M+H); ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,89 (m, 1H, J = 8Hz), 7,79 (m, 1H, J = 8Hz), 7,34 (m, 1H, J = 8Hz) 7,11 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,62 (m, 2H), 6,40 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 4,18 (tr, 2H, J = 8Hz), 4,02 (m, 3H), 3,97 (m, 3H), 3,90-3,88 (m, 2H), 3,52-3,36 (m, 2H), 2,33 (m, 6H), 2,30-2,09 (s múltiplo sobreposto, tr, 8H), 1,28 (dois d,3H, J = 8Hz).

Exemplo 52

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-4-carboxílico

[0167]O composto do título (rendimento de 84%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-

a]indol-1(2*H*)-ona e 7-bromo-1-metil-1*H*-indol-4-carboxilato de metila seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. MS(ES) 712,3 (M+H); ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,95 (m, 1H, J = 8Hz), 7,75 (m, 1H, J = 8Hz), 7,35 (m, 1H, J = 8Hz) 7,13 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,62 (m, 2H), 4,02 (m, 3H), 4,00 (tr, 2H, J = 8Hz), 3,78 (m, 3H), 3,90-3,88 (m, 1H), 3,52-3,35 (m, 2H), 2,33 (m, 6H), 2,30-2,18 (s múltiplo sobreposto, tr,m, 10H), 1,28 (dois d,3H, J = 8Hz).

Exemplo 53

Ácido (*R*)-6-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indazol-4-carboxílico

[0168]O composto do título (6,0 mg, 18%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (25 mg, 0,046 mmol), 6-bromo-1-metil-1*H*-indazol-4-carboxilato de metila (20 mg, 0,074 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4 mg, 0,0044 mmol), Xantphos (6 mg, 0,010 mmol), e Cs_2CO_3 (60 mg, 0,19 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,014 min, MS(ES) 713,2 (M+H).

Exemplo 54

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-2-metil-2*H*-indazol-3-carboxílico

[0169]O composto do título (7,3 mg, 22%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (25 mg, 0,046 mmol), 7-bromo-2-metil-2*H*-indazol-3-carboxilato de metila (20 mg, 0,074 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4 mg, 0,0044 mmol), Xantphos (6 mg, 0,010 mmol), e Cs_2CO_3 (60 mg, 0,19 mmol) seguido por saponificação usando o

Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,066 min, MS(ES) 713,2 (M+H).

Exemplo 55

Ácido 7-(8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2(3*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-4-carboxílico

[0170]O composto do título (25 mg, 62%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona e 7-bromo-1-metil-1*H*-indol-4-carboxilato de metila seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. MS(ES) 712,3 (M+H); ^{1}H RMN (DMSO, 400Mhz) δ (ppm) 7,73 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,44 (d, J = 2,8Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 12,0,8,0Hz, 1H), 7,02 (d, J = 3,2Hz, 1H), 6,73 (m, 2H), 4,20-4,08 (m, 2H), 4,00 (t, J = 6,0Hz, 2H), 3,79 (m, 3H), 3,77 (m, 3H), 3,75-3,68 (m, 1H), 3,53-3,45 (m, 1H), 3,16-3,08 (m, 1H), 2,99-2,91 (m, 1H), 2,25 (m, 6H), 2,15-2,03 (m, 2H), 2,05 (m, 1,5H), 2,00 (m, 1,5H), 1,94 (m, 1,5H), 1,89 (m, 1,5H), 1,8-1,6 (m, 2H).

Exemplo 56

Ácido (*R*)-6-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-(2-morfolinoetil)-1*H*-indazol-4-carboxílico

Passo A. Preparação de 6-bromo-1-(2-morfolinoetil)-1*H*-indazol-4-carboxilato de metila

[0171]O composto do título (74 mg, 26%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral G usando 6-bromo-1*H*-indazol-4-carboxilato de metila (200 mg, 0,784 mmol), NaH (36 mg, 1,5 mmol), e 4-(2-bromoetil)morfolina (225 mg, 1,16 mmol).

Passo B. Exemplo 56

[0172]O composto do título (7,1 mg, 19%) foi preparado seguindo o

Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (25 mg, 0,046 mmol), 6-bromo-1-(2-morfolinoetil)-1*H*-indazol-4-carboxilato de metila (30 mg, 0,081 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4 mg, 0,0044 mmol), Xantphos (6 mg, 0,010 mmol), e Cs_2CO_3 (60 mg, 0,19 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,783 min, MS(ES) 811,9 (M+H).

Exemplo 57

Ácido (*R*)-6-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-2-(2-morfolinoetil)-2*H*-indazol-4-carboxílico

Passo A. Preparação de 6-bromo-2-(2-morfolinoetil)-2*H*-indazol-4-carboxilato de metila

[0173]O composto do título (42 mg, 15%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral G usando 6-bromo-1*H*-indazol-4-carboxilato de metila (200 mg, 0,784 mmol), NaH (36 mg, 1,5 mmol), e 4-(2-bromoetil)morfolina (225 mg, 1,16 mmol).

Passo B. Exemplo 57

[0174]O composto do título (5,4 mg, 14%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (25 mg, 0,046 mmol), 6-bromo-2-(2-morfolinoetil)-2*H*-indazol-4-carboxilato de metila (30 mg, 0,081 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4 mg, 0,0044 mmol), Xantphos (6 mg, 0,010 mmol), e Cs_2CO_3 (60 mg, 0,19 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,726 min, MS(ES) 812,3 (M+H).

Exemplo 58

Ácido 6-(8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1-oxo-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2(3*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-4-carboxílico

Passo A. Preparação de 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol

[0175]A uma solução de 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (6,456 g, 28,67 mmol) em DMF (57 ml) foi adicionado NaH (1,72 g, 43,0 mmol) e agitada por 15 min. (2-(Clorometoxi)etil)trimetilsilano (6,59 ml, 37,28 mmol) foi adicionado à mistura de reação e agitada à t.a. por 2 h adicionais. A reação foi diluída com DCM (50 mL) e de seguida extinta por H_2O (50 mL). As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com DCM (2 x 50 mL). A camada orgânica combinada foi seca sobre $MgSO_4$ e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de DCM/MeOH = 0-10%) para render o produto do título (5,23 g, 52%). LCMS: TR = 1,318 min, MS(ES) 353,2 (M+H).

Passo B. Preparação de 6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila

[0176]Uma solução de 7-bromo-6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etila (1,76 g, 3,55 mmol), 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol (1,50 g, 4,26 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,250 g, 0,178 mmol) e K_2CO_3 (1,47 g, 10,65 mmol) em 1,4-dioxano (12 mL) e água (4 mL) foi irradiada a 140 °C por 45 min sob micro-ondas. A mistura de reação foi concentrada em vácuo e purificada por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-70%) para render o título como um sólido branco (1,60 g, 70%). LCMS: TR = 1,30 min, MS(ES) 644,2 (M+H).

Passo C. Preparação de 1-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)propil)-6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila

[0177]A uma solução de 6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-carboxilato de etila (150 mg, 0,233 mmol) e 2,2-dióxido de 1,2,3-oxatiazinano-3-carboxilato de terc-butila

(66,2 mg, 0,279 mmol) em DMF (2 ml) foi adicionado NaH (12 mg, 0,30 mmol), e a mistura resultante foi agitada à t.a. por 2 h. NH_4Cl aq. saturado (20 mL) foi adicionado até extinguir a reação. A mistura foi extraída com DCM (20 mL x 3). Os orgânicos combinados foram concentrados, e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-30%) para dar o produto do título. LCMS: TR = 2,232 min, MS(ES) 801,4 (M+H).

Passo D. Preparação de 1-(3-aminopropil)-6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila

[0178]A uma solução agitada de 1-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)propil)-6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-carboxilato de etila (115 mg, 0,143 mmol) em DCM (3 mL) foi adicionado TFA (0,055 mL, 0,717 mmol), e a solução resultante foi agitada a 40 °C durante a noite. A reação foi extinta com $NaHCO_3$ aq. saturado (5 mL), a mistura foi extraída com DCM (10 mL x 3). A solução orgânica combinada foi seca e concentrada para dar o composto do título em bruto, o qual foi usado para o passo seguinte sem purificação adicional. LCMS: TR = 1,288 min, MS(ES) 701,4 (M+H).

Passo E. Preparação de 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona

[0179]A uma solução de 1-(3-aminopropil)-6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (100 mg, 0,142 mmol) em MeOH (2 mL) foi adicionado K_2CO_3 (98 mg, 0,712 mmol), e a mistura foi agitada por 2 h a 50 °C e de seguida filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de MeOH/DCM = 0-10%) para dar o composto do título (74 mg, 79% dois

passos). LCMS: TR = 1,617 min, MS(ES) 655,3 (M+H).

Passo F. Preparação de 6-(8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-1-oxo-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-2(3*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-4-carboxilato de metila

[0180]O composto do título (38 mg, 34%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-1-ona (74 mg, 0,113 mmol), 6-bromo-1-metil-1*H*-indol-4-carboxilato de metila (36,3 mg, 0,135 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (2 mg, 0,0023 mmol), Xantphos (3,9 mg, 0,0068 mmol), e Cs_2CO_3 (74 mg, 0,23 mmol). LCMS: TR = 1,807 min, MS(ES) 842,4 (M+H).

Passo G. Exemplo 58

[0181]Uma mistura de 6-(8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-1-oxo-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2(3*H*)-il)-1-metil-1H-indol-4-carboxilato de metila (32 mg, 0,038 mmol) e TBAF (380 µl, 0,380 mmol) foi aquecida até 100 °C sob radiação de micro-ondas em Biotage Initiator por 30 min. A mistura de reação foi concentrada, e o resíduo foi purificado por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN até 40-85% MeCN 0,1% TFA) para dar o composto do título (16 mg, 60%). LCMS: TR = 1,852 min, MS(ES) 698,2 (M+H).

Exemplo 59

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-carboxílico

[0182]O composto do título (6,2 mg, 18%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-

a]indol-1(2*H*)-ona (25 mg, 0,046 mmol), 7-bromo-1-metil-1*H*-indazol-3-carboxilato de metila (20 mg, 0,074 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4 mg, 0,0044 mmol), Xantphos (6 mg, 0,010 mmol), e Cs_2CO_3 (60 mg, 0,19 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,984, 2,014 min, MS(ES) 713,2 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, Clorofórmio-*d*)δ 8,22 – 8,11 (m, 1H), 7,67 – 7,59 (m, 1H), 7,34 – 7,23 (m, 2H), 7,19 – 7,07 (m, 1H), 6,53 (m, 1,3H), 6,50 (m, 0,7H), 4,50-4,32 (m, 1H), 4,28 – 4,17 (m, 1H), 4,14 (d, J = 3,0Hz, 1H), 4,06 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,96 – 3,82 (m, 5H), 3,58 – 3,20 (m, 3H), 2,24 (m, 6H), 2,19-2,15 (m, 3H), 2,14-2,07 (m, 2H), 2,03 (m, 0,7H), 2,02 (m, 0,3H), 1,98 (m, 2H), 1,25 (d, J = 6,4Hz, 0,6H), 1,19 (d, J = 6,4Hz, 1,4H), 1,14 (d, J = 6,4Hz, 0,3H), 1,08 (d, J = 6,4Hz0,7H).

Exemplo 60

8-(8-Cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2(3*H*)-il)-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]dioxino-6-carboxilato de metila

[0183]O composto do título foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona, 8-bromo-2,3-di-hidrobenzo[*b*][1,4]dioxino-6-carboxilato de metila. MS(ES) 731,3 (M+H).

Exemplo 61

Ácido 5-[8-cloro-11-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-1-oxo-7-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2-il]-4-metil-2,3-di-hidro-1,4-benzoxazino-7-carboxílico

Passo A. Preparação de 5-bromo-3,4-di-hidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazino-7-carboxilato de metila

[0184]A uma solução de 4-amino-3-bromo-5-hidroxibenzoato de metila (250 mg, 1,02 mmol) em DMF (5 mL) foi adicionado dibromoetano (350 mg, 1,9 mmol) e K_2CO_3 (300 mg, 2,2 mmol). A reação foi aquecida até 80 °C por 20 h e de seguida

esfriada até à t.a. A reação foi diluída com DCM/H_2O (40 mL, 1:1), a camada orgânica separada, e a camada aquosa foi extraída com DCM (2 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre $MgSO_4$, filtradas, e concentradas em vácuo. A mistura de reação em bruto foi purificada por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-100%) para render o composto do título (90 mg, 32%).

Passo B. Preparação de 5-bromo-4-metil-3,4-di-hidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazino-7-carboxilato de metila

[0185]O composto do título (35 mg, 74%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral G usando 5-bromo-3,4-di-hidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazino-7-carboxilato de metila (45 mg, 0,17 mmol), hidreto de sódio (9 mg, 0,38 mmol), e iodeto de metila (40 mg, 0,28 mmol).

Passo C Exemplo 61

[0186]O composto do título (2,3 mg, 7%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (25 mg, 0,046 mmol), 5-bromo-4-metil-3,4-di-hidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazino-7-carboxilato de metila (25 mg, 0,087 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4 mg, 0,0044 mmol), Xantphos (6 mg, 0,010 mmol), e Cs_2CO_3 (60 mg, 0,19 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,953 min, MS(ES) 729,9 (M+H).

Exemplo 62

Ácido 3-[8-cloro-11-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-1-oxo-7-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2-il]-4-(2-hidroxietoxi)-5-metoxi-benzoico

Passo A. Preparação de 3-bromo-4-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-5-metoxibenzoato de metila

[0187]O composto do título (43 mg, 27%) foi preparado seguindo o mesmo

procedimento conforme descrito no Exemplo 66 Passo A usando 3-bromo-4-hidroxi-5-metoxibenzoato de metila (100 mg, 0,381 mmol), Cs_2CO_3 (200 mg, 0,615 mmol) e (2-bromoetoxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (130 mg, 0,543 mmol).

Passo B. Exemplo 62

[0188]4-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-(8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-2(3*H*)-il)-5-metoxibenzoato de metila em bruto foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (20 mg, 0,037 mmol), 3-bromo-4-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-5-metoxibenzoato de metila (30 mg, 0,068 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4 mg, 0,0043 mmol), Xantphos (8 mg, 0,013 mmol), e Cs_2CO_3 (50 m, 0,153 mmol). A uma solução de produto em bruto em THF (3 mL) foi adicionado TBAF (1,0 M, 0,05 mL, 0,05 mmol). A reação foi agitada a 40 °C por 1 h e de seguida diluída em DCM/H_2O (10 mL, 1:1), extraída com DCM (2 x 5 mL) e concentrada em vácuo. O resíduo foi, de seguida, submetido ao Procedimento Geral D para render o composto do título (2 mg, 7%). LCMS: TR = 1,858 min, MS(ES) 749,2 (M+H).

Exemplo 63

Ácido (*R*)-5-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-naftóico

[0189]O composto do título (31 mg, 87%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 5-bromo-1-naftoato de metila (16 mg, 0,06 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1 mg, 0,001 mmol), Xantphos (2 mg, 0,003 mmol), e Cs_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,083 min, MS(ES) 709,2 (M+H).

Exemplo 64

2-(1,2-benzoxazol-6-il)-8-cloro-11-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-7-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-1-ona

[0190]O composto do título (13 mg, 53%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (20 mg, 0,037 mmol), 6-bromobenzo[*d*]isoxazol-3-carboxilato de metila (20 mg, 0,078 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4 mg, 0,0043 mmol), Xantphos (8 mg, 0,013 mmol), e Cs_2CO_3 (50 m, 0,153 mmol). LCMS: TR = 1,995 min, MS(ES) 656,2 (M+H).

Exemplo 65

Ácido 3-[8-cloro-11-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-1-oxo-7-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2-il]-4-[2-(2-fluorofenoxi)etoxi]-5-metoxi-benzoico

Passo A. Preparação de 3-bromo-4-(2-(2-fluorofenoxi)etoxi)-5-metoxibenzoato de metila

[0191]O composto do título (101 mg, 66%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 66, Passo 1 usando 3-bromo-4-hidroxi-5-metoxibenzoato de metila (100 mg, 0,381 mmol), 1-(2-bromoetoxi)-2-fluorobenzeno (120 mg, 0,547 mmol), e Cs_2CO_3 (200 mg, 0,615 mmol).

Passo B. Exemplo 65

[0192]O composto do título (4 mg, 13%) foi obtido seguindo os procedimentos descritos no Procedimento Geral A usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (20 mg, 0,037 mmol), 3-bromo-4-(2-(2-fluorofenoxi)etoxi)-5-metoxibenzoato de metila (30 mg, 0,074 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4 mg, 0,0043 mmol), Xantphos (8 mg, 0,013 mmol), e Cs_2CO_3 (50 m, 0,153 mmol) seguido

pelo Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,051 min, MS(ES) 842,8 (M+H).

Exemplo 66

Ácido 3-[8-cloro-11-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-1-oxo-7-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2-il]-5-metoxi-4-(2-feniletoxi)benzoico

Passo A. Preparação de 3-bromo-5-metoxi-4-fenetoxibenzoato de metila

[0193]A uma solução de 3-bromo-4-hidroxi-5-metoxibenzoato de metila (100 mg, 0,381 mmol) em DMF (3 mL) foi adicionado Cs_2CO_3 (200 mg, 0,615 mmol) seguido por (2-bromoetil)benzeno (100 mg, 0,541 mmol). A reação foi agitada a 50 °C até estar completa conforme determinado por LCMS. A reação foi, de seguida, esfriada até à t.a., diluída em DCM/H_2O (20 mL, 1:1). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com DCM (2 x 10 mL) e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre $MgSO_4$, filtrados e concentrados em vácuo. A mistura de reação em bruto foi purificada por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-100%) para render o composto do título (80 mg, 57%).

Passo B. Exemplo 66

[0194]O composto do título (8 mg, 27%) foi obtido seguindo os procedimentos descritos no Procedimento Geral A usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (20 mg, 0,037 mmol), 3-bromo-5-metoxi-4-fenetoxibenzoato de metila (25 mg, 0,068 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4 mg, 0,0043 mmol), Xantphos (8 mg, 0,013 mmol), e Cs_2CO_3 (50 m, 0,153 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,230 min, MS(ES) 809,2 (M+H).

Exemplo 67

Ácido 3-[8-cloro-11-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-1-oxo-7-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2-il]-4-(3-hidroxipropoxi)-

5-metoxi-benzoico

Passo A. Preparação de 3-bromo-4-(3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-5-metoxibenzoato de metila

[0195]O composto do título (107 mg, 64%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 66 Passo A substituindo (2-bromoetil)benzeno por (3-bromopropoxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (130 mg, 0,514 mmol).

Passo B. Exemplo 67

[0196]O composto do título (4 mg, 14%) foi preparado seguindo o mesmo procedimento conforme descrito no Exemplo 62 Passo B substituindo 3-bromo-4-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-5-metoxibenzoato de metila por 3-bromo-4-(3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-5-metoxibenzoato de metila (30 mg, 0,069 mmol). LCMS: TR = 1,847 min, MS(ES) 763,3 (M+H).

Exemplo 68

Ácido 3-(8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-2(3*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-6-carboxílico

[0197]O composto do título (32 mg, 90%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (27 mg, 0,05 mmol), 3-bromo-1-metil-1*H*-indol-6-carboxilato de metila (16 mg, 0,06 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1 mg, 0,001 mmol), Xantphos (2 mg, 0,003 mmol), e Cs_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,992 min, MS(ES) 712,3 (M+H).

Exemplo 69

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxílico

[0198]O composto do título (22 mg, 31%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (54 mg, 0,1 mmol), 7-bromo-1-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de metila (32 mg, 0,12 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (2 mg, 0,002 mmol), Xantphos (3,5 mg, 0,006 mmol), e Cs_2CO_3 (49 mg, 0,15 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,043 min, MS(ES) 712,2 (M+H).

Exemplo 70

Ácido (*R*)-6-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-4-carboxílico

Passo A. Preparação de (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2*H*)-ona

[0199]O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 58, Passo C até E usando 6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila, e 2,2-dióxido (*S*)-5-metil-1,2,3-oxatiazolidino-3-carboxilato de *terc*-butila. MS(ES) 656,2 (M+H).

Passo B. Preparação de (*R*)-6-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-4-carboxilato de metila

[0200]O composto do título (30 mg, 47%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2*H*)-ona (50 mg, 0,076 mmol), 6-bromo-1-

metil-1*H*-indol-4-carboxilato de metila (25 mg, 0,092 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1,4 mg, 0,0015 mmol), Xantphos (2,7 mg, 0,0046 mmol), e Cs_2CO_3 (49 mg, 0,15 mmol). LCMS: TR = 2,011 min, MS(ES) 842,3 (M+H).

Passo C. Exemplo 70

[0201]O composto do título (16 mg, 66%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 58, Passo G usando (*R*)-6-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-4-carboxilato de metila (30 mg, 0,036 mmol) e TBAF (356 µl, 0,356 mmol). LCMS: TR = 1,893 min, MS(ES) 698,2 (M+H).

Exemplo 71

Ácido (*R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-6-carboxílico

[0202]O composto do título (29 mg, 59% dois passos) foi preparado de acordo com os procedimentos descrito no Exemplo 70 B até C usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2*H*)-ona (50 mg, 0,076 mmol) e 4-bromo-1-metil-1H-indol-6-carboxilato de metila (25 mg, 0,092 mmol). LCMS: TR = 1,895 min, MS(ES) 698,2 (M+H).

Exemplo 72

Ácido 4-(8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1-oxo-4,5-di-hidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2(3H)-il)-1-metil-1H-indol-6-carboxílico

[0203]O composto do título foi preparado de acordo com os procedimentos descrito no Exemplo 58, Passo F até G usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-

2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-1-ona e 4-bromo-1-metil-1H-indol-6-carboxilato de metila. LCMS: TR = 1,843 min, MS(ES) 698,2 (M+H).

Exemplo 73

Ácido 5-(8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-2(3*H*)-il)-3-hidroxi-1,4-di-hidropirazino-2-carboxílico

[0204]O composto do título (28 mg, 82%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (27 mg, 0,05 mmol), 5-cloropirazino-2-carboxilato de metila (10 mg, 0,06 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1 mg, 0,001 mmol), Xantphos (2 mg, 0,003 mmol), e Cs_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,841 min, MS(ES) 679,2 (M+H).

Exemplo 74

Ácido 3-(8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-2(3*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-7-carboxílico

Passo A. Preparação de 3-bromo-1-metil-1*H*-indol-7-carboxilato de metila

[0205]O composto do título (73 mg, 96%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral F usando metil-indol-7-carboxilato (50 mg, 0,28 mmol), NBS (51 mg, 0,28 mmol), NaH (14 mg, 0,34 mmol) e MeI (21 µL, 0,34 mmol). LCMS: TR = 1,646 min, MS(ES) 268,1 (M+H).

Passo B. Exemplo 74

[0206]O composto do título (23 mg, 65%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (27 mg, 0,05 mmol), 3-bromo-1-metil-1*H*-indol-7-

carboxilato de metila (16 mg, 0,06 mmol), CuI (5 mg, 0,025 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 µL, 0,05 mmol), e K_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,038 min, MS(ES) 712,2 (M+H).

Exemplo 75

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-7-carboxílico

[0207]O composto do título (31 mg, 87%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 3-bromo-1-metil-1*H*-indol-7-carboxilato de metila (16 mg, 0,06 mmol), CuI (5 mg, 0,025 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 µL, 0,05 mmol), e K_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,092 min, MS(ES) 712,2 (M+H);^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 7,76 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,62 – 7,53 (m, 2H), 7,49 (d, J = 2,8Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,09 (td, J = 7,7,2,2Hz, 1H), 6,72 (m, 2H), 4,48 (dd, J = 13,0,3,8Hz, 1H), 4,23 – 4,08 (m, 1H), 3,98 (dt, J = 6,4,3,4Hz, 2H), 3,84 (m, 3H), 3,78 (m, 1,5H), 3,77 (m, 1,5H), 3,40 – 3,15 (m, 3H), 2,25 (m, 6H), 2,12 (m, 1,5H), 2,08 (d, J = 12,0Hz, 2H), 2,04 (m, 1,5H), 1,98 (m, 1,5H), 1,89 (m, 1,5H), 1,08 (d, J = 6,4Hz, 3H).

Exemplo 76

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico

[0208]O composto do título (28 mg, 79%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-

dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 3-bromo-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (16 mg, 0,06 mmol), CuI (5 mg, 0,025 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 µL, 0,05 mmol), e K_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,003 min, MS(ES) 712,3 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 8,11 (dd, J = 3,5,1,5Hz, 1H), 7,87 – 7,71 (m, 2H), 7,57 (dd, J = 9,4,1,9Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,6Hz, 1H), 6,73 (m, 2H), 4,48 (dd, J = 13,0,3,8Hz, 1H), 4,24 – 4,09 (m, 1H) 3,99 (tt, J = 6,4,3,2Hz, 2H), 3,85 (m, 3H), 3,79 (m, 1,5H), 3,77 (m, 1,5H), 3,72 – 3,59 (m, 1H), 3,23 (dt, J = 13,4,7,4Hz, 2H), 2,24 (m, 6H), 2,12 (m, 1,5H), 2,07 (dd, J = 12,7,6,0Hz, 2H), 2,03 (m, 1,5H), 1,98 (m, 1,5H), 1,89 (m, 1,5H), 1,19 – 0,93 (m, 3H).

Exemplo 77

Ácido (*P, R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico (atropisômero A separado)

[0209]O Exemplo 91 foi separado usando HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN até 35-95% MeCN 0,1% TFA, 10 min de gradiente) para dar o composto do título como o primeiro atropisômero a eluir (13 mg, 37%). LCMS: TR = 1,970 min, MS(ES) 712,0 (M+H).

Exemplo 78

Ácido (*M, R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico (atropisômero B separado)

[0210]O Exemplo 91 foi separado usando HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN até 35-95% MeCN 0,1% TFA, 10 min de gradiente) para dar o composto do título como um segundo atropisômero a eluir (11 mg, 31%). LCMS: TR = 1,989 min, MS(ES) 712,0 (M+H).

Exemplo 79

Ácido (*R*)-6-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxílico

[0211]O composto do título (32 mg, 90%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 6-bromo-1-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de metila (16 mg, 0,06 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1 mg, 0,001 mmol), Xantphos (2 mg, 0,003 mmol), e Cs_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,041 min, MS(ES) 712,3 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 8,08 (d, J = 1,3Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 8,5,2,7Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,56 (t, J = 2,5Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,21 (dt, J = 8,5,2,2Hz, 1H), 6,74 (m, 2H), 4,49 (dd, J = 13,0,3,8Hz, 1H), 4,21 – 4,09 (m, 1H), 3,99 (t, J = 6,6Hz, 2H), 3,84 (m, 3H), 3,79 (m, 1,5H), 3,78 (m, 1,5H), 3,40 – 3,13 (m, 3H), 2,26 (m, 6H), 2,12 (m, 1,5H), 2,07 (d, J = 6,9Hz, 2H), 2,03 (m, 1,5H), 1,98 (m, 1,5H), 1,89 (m, 1,5H), 1,05 (d, J = 6,4Hz, 3H).

Exemplo 80

Ácido 3-(8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-2(3*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico

[0212]O composto do título (28 mg, 79%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (27 mg, 0,05 mmol), 3-bromo-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (16 mg, 0,06 mmol), CuI (5 mg, 0,025 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 µL, 0,05 mmol), e K_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido

por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,942 min, MS(ES) 712,3 (M+H).

Exemplo 81

Ácido 6-(8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-2(3*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxílico

[0213]O composto do título (20 mg, 70%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (27 mg, 0,05 mmol), 6-bromo-1-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de metila (16 mg, 0,06 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1 mg, 0,001 mmol), Xantphos (2 mg, 0,003 mmol), e Cs_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,968 min, MS(ES) 712,3 (M+H).

Exemplo 82

Ácido 6-[8-cloro-11-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-1-oxo-7-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2-il]-1-(2-metoxietil)indazol-4-carboxílico

Passo A. Preparação de 6-bromo-1-(2-metoxietil)-1*H*-indazol-4-carboxilato de metila

[0214]A uma solução de 6-bromo-1*H*-indazol-4-carboxilato de metila (200 mg, 0,79 mmol) em DMF (5 mL) foi adicionado NaH (40 mg, 1,63 mmol), e a reação foi agitada por 30 min à t.a. 1-Bromo-2-metoxietano (165 mg, 1,18 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada durante a noite. A reação foi extinta com MeOH a -78 °C, de seguida diluída com DCM/H_2O (60 mL, 1:1), a camada orgânica foi separada, a camada aquosa foi extraída com DCM (2 x 20 mL), as frações orgânicas combinadas, secas sobre $MgSO_4$, filtradas, e concentradas em vácuo. A mistura de reação em bruto foi purificada por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-

100%) para render o composto do título (39 mg, 16%).

Passo B. Exemplo 82

[0215]O composto do título (4 mg, 11%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (25 mg, 0,046 mmol), 6-bromo-1-(2-metoxietil)-1*H*-indazol-4-carboxilato de metila (20 mg, 0,064 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4 mg, 0,0043 mmol), Xantphos (6 mg, 0,010 mmol), e Cs_2CO_3 (50 mg, 0,153 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,948 min, MS(ES) 757,3 (M+H).

Exemplo 83

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-etil-1*H*-indol-7-carboxílico

Passo A. Preparação de 3-bromo-1-etil-1*H*-indol-7-carboxilato de metila

[0216]O composto do título (70 mg, 62%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral F usando metil-indol-7-carboxilato (70 mg, 0,40 mmol), NBS (71 mg, 0,40 mmol), NaH (20 mg, 0,48 mmol) e iodeto de etila (38 µL, 0,48 mmol). LCMS: TR = 1,731 min, MS(ES) 282,1 (M+H).

Passo B. Exemplo 83

[0217]O composto do título (34 mg, 96%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 3-bromo-1-etil-1*H*-indol-7-carboxilato de metila (16 mg, 0,06 mmol), CuI (5 mg, 0,025 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 µL, 0,05 mmol), e K_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,135 min, MS(ES) 726,3 (M+H); ^{1}H

RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 7,76 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,65 – 7,44 (m, 3H), 7,30 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,15 – 7,03 (m, 1H), 6,72 (m, 2H), 4,48 (dd, J = 13,0,3,8Hz, 1H), 4,43 – 4,26 (m, 2H), 4,24 – 4,09 (m, 2H), 3,99 (m, 3H), 3,78 (m, 1,5H), 3,77 (m, 1,5H), 3,68 – 3,57 (m, 2H), 3,41 – 3,14 (m, 2H), 2,25 (m, 6H), 2,12 (m, 1,5H), 2,11 – 2,04 (m, 2H), 2,04 (m, 1,5H), 1,98 (m, 1,5H), 1,89 (m, 1,5H), 1,26 (td, J = 7,1,1,4Hz, 3H), 1,08 (d, J = 6,4Hz, 3H).

Exemplo 84

Ácido (*R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-carboxílico

[0218]O composto do título (13 mg, 39%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (25 mg, 0,046 mmol), 4-bromo-1-metil-1*H*-indazol-6-carboxilato de metila (20 mg, 0,074 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4 mg, 0,0043 mmol), Xantphos (8 mg, 0,014 mmol), e Cs_2CO_3 (50 mg, 0,153 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,018 min, MS(ES) 713,2 (M+H).

Exemplo 85

Ácido 5-[8-cloro-11-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-1-oxo-7-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2-il]-1-metil-indazol-7-carboxílico

[0219]O composto do título (4 mg, 12%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (25 mg, 0,046 mmol), 5-bromo-1-metil-1*H*-indazol-7-carboxilato de metila (20 mg, 0,074 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4 mg, 0,0043 mmol), Xantphos (8 mg, 0,014 mmol), e Cs_2CO_3 (50 mg, 0,153 mmol) seguido por saponificação usando

o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,934 min, MS(ES) 713,2 (M+H).

Exemplo 86

8-Cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(2,6-dimetilfenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona

Passo A. Preparação de 6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(2,6-dimetilfenil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila

[0220]A mistura de 7-bromo-6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (25 mg, 0,050 mmoL), ácido (2,6-dimetilfenil)borônico (10 mg, 0,068 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4 mg, 0,0043 mmol), diciclo-hexil(2-(fenantren-9-il)fenil)fosfano (6 mg, 0,014 mmol), e fosfato de potássio (30 mg, 0,142 mmol) foi purgada com Ar por 5 min de seguida tolueno (1 mL) foi adicionado. A reação foi aquecida até 110 °C por 16 h e de seguida esfriada até à t.a. A reação foi diluída em DCM/H_2O (10 mL, 1:1), as camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com DCM (2 x 10 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos por passagem através do separador de fase, concentrados em vácuo, e purificados por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-100%) para render o composto do título (22 mg, 88%).

Passo B. Preparação de 1-(3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propil)-6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(2,6-dimetilfenil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila

[0221]A uma solução de 6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(2,6-dimetilfenil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (96 mg, 0,18 mmol) e 2,2-dióxido de 1,2,3-oxatiazinano-3-carboxilato de *terc*-butila (50 mg, 0,21 mmol) em DMF (4 mL) foi adicionado NaH (6 mg, 0,25 mmol), e a reação foi agitada por 16 h à t.a. A preparação descrita no procedimento geral de acoplamento A foi seguida e purificada por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-100%) para render o composto do título (72 mg, 57%).

Passo C. Exemplo 86

[0222]A uma solução de 1-(3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propil)-6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(2,6-dimetilfenil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (72 mg, 0,11 mmol) em dioxano (3 mL) foi adicionado HCl (4,0 M em dioxanos, 0,5 mL, 2,0 mmol). A reação foi agitada por 16 h à t.a. e de seguida foi concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em MeOH (5 mL), e K_2CO_3 (50 mg, 0,30 mmol) foi adicionado. A reação foi deixada a agitar 20 h a 50 °C. A preparação descrita no procedimento geral de acoplamento A foi seguida e purificada por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-100%) para render o composto do título (33 mg, 59%). LCMS: TR = 2,317 min, MS(ES) 535,2 (M+H).

Exemplo 87

Ácido (*R*)-6-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-etil-1*H*-indazol-4-carboxílico

[0223]O composto do título (10 mg, 30%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (25 mg, 0,046 mmol), 6-bromo-1-etil-1*H*-indazol-4-carboxilato de metila (20 mg, 0,070 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4 mg, 0,0043 mmol), Xantphos (6 mg, 0,010 mmol), e carbonato de césio (50 mg, 0,153 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,036 min, MS(ES) 727,2 (M+H).

Exemplo 88

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-6-carboxílico

[0224]O composto do título (30 mg, 84%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-

a]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 3-bromo-1-metil-1*H*-indol-6-carboxilato de metila (16 mg, 0,06 mmol), CuI (5 mg, 0,025 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 µL, 0,05 mmol), e K_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,031 min, MS(ES) 712,3 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 8,12 (m, 1H), 7,76 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,70 – 7,60 (m, 2H), 7,48 (dd, J = 8,4,4,4Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,6Hz, 1H), 6,72 (m, 2H), 4,48 (dd, J = 12,9,3,8Hz, 1H), 4,25 – 4,07 (m, 1H), 3,99 (td, J = 6,4,2,0Hz, 2H), 3,88 (m, 3H), 3,78 (m, 1,5H), 3,77 (m, 1,5H), 3,39 – 3,15 (m, 3H), 2,25 (m, 6H), 2,12 (m, 1,5H), 2,11 – 2,05 (m, 2H), 2,03 (m, 1,5H), 1,98 (m, 1,5H), 1,89 (m, 1,5H), 1,08 (d, J = 6,4Hz, 3H).

Exemplo 89

Ácido 3-(8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-2(3*H*)-il)-1-(2-morfolinoetil)-1*H*-indol-6-carboxílico

Passo A. Preparação de 3-bromo-1-(2-morfolinoetil)-1*H*-indol-6-carboxilato de metila

[0225]O composto do título (36 mg, 49%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral G usando 3-bromo-1*H*-indol-6-carboxilato de metila (51 mg, 0,20 mmol), hidreto de sódio (10 mg, 0,24 mmol), 4-(2-cloroetil)morfolina (36 mg, 0,24 mmol) e KI (40 mg, 0,24 mmol). LCMS: TR = 1,515 min, MS(ES) 367,1 (M+H).

Passo B. Exemplo 89

[0226]O composto do título (8 mg, 20%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 3-bromo-1-(2-morfolinoetil)-1*H*-indol-6-carboxilato de metila (19 mg, 0,06 mmol), CuI (5 mg, 0,025 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 µL, 0,05 mmol), e K_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,719 e 1,745 min,

MS(ES) 810,9 (M+H).

Exemplo 90

Ácido (*R*)-5-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-4-etil-3-oxo-3,4-di-hidro-2*H*-benzo[b][1,4]oxazino-7-carboxílico

Passo A. Preparação de 5-bromo-4-etil-3-oxo-3,4-di-hidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazino-7-carboxilato de metila

[0227]A uma solução de 4-amino-3-bromo-5-hidroxibenzoato de metila (250 mg, 1,02 mmol) em THF (10 mL) foi adicionado $NaHCO_3$ (150 mg, 18 mmol) e cloreto de cloroacetila (170 mg, 15 mmol) a 0 °C. A reação foi agitada por 2 h e aquecida até à t.a. K_2CO_3 (150 mg, 1,1 mmol) foi adicionado, e a reação foi aquecida até 65 °C de seguida esfriada até à t.a. A mistura foi diluída com DCM/H_2O (40 mL, 1:1) e extraída com DCM (2 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre $MgSO_4$, filtradas, e concentradas em vácuo. A mistura de reação em bruto foi purificada por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-100%) para render 5-bromo-3-oxo-3,4-di-hidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazino-7-carboxilato de metila (86 mg, 30%). O produto (40 mg, 0,14 mmol) foi dissolvido em DMF (3 mL), NaH (7 mg, 0,30 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada à t.a. por 30 min e EtBr (30 mg, 0,28 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada por 3 h à t.a. e de seguida diluída com DCM/H_2O (20 mL, 1:1). A camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com DCM (2 x 10 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos por passagem através de um separador de fase e concentrados em vácuo. A mistura de reação em bruto foi purificada por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-100%) para render o composto do título (28 mg, 65%).

Passo B. Exemplo 90

[0228]O composto do título (1 mg, 4%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-

metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (20 mg, 0,037 mmol), 5-bromo-4-etil-3-oxo-3,4-di-hidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazino-7-carboxilato de metila (20 mg, 0,063 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4 mg, 0,0043 mmol), Xantphos (6 mg, 0,010 mmol), e Cs_2CO_3 (35 mg, 0,107 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,034 min, MS(ES) 757,8 (M+H).

Exemplo 91

Ácido 6-[8-cloro-11-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-7-(2,6-dimetilfenil)-1-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2-il]-1-metil-indol-4-carboxílico

[0229]O composto do título (3 mg, 9%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(2,6-dimetilfenil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (25 mg, 0,037 mmol), 6-bromo-1-metil-1*H*-indol-4-carboxilato de metila (20 mg, 0,063 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4 mg, 0,0043 mmol), Xantphos (6 mg, 0,010 mmol), e Cs_2CO_3 (35 mg, 0,107 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,531 min, MS(ES) 708,3 (M+H).

Exemplo 92

Ácido 6-[8-cloro-11-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-1-oxo-7-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2-il]-1-isopropil-indazol-4-carboxílico

Passo A. Preparação de 6-bromo-1-isopropil-1*H*-indazol-4-carboxilato de metila

[0230]O composto do título (43 mg, 18%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 82 Passo A substituindo 1-bromo-2-metoxietano por 2-bromopropano (190 mg, 1,54 mmol).

Passo B. Exemplo 92

[0231]O composto do título (5 mg, 15%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-

dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (25 mg, 0,046 mmol), 6-bromo-1-isopropil-1*H*-indazol-4-carboxilato de metila (20 mg, 0,067 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4 mg, 0,0043 mmol), Xantphos (6 mg, 0,010 mmol), e Cs_2CO_3 (50 mg, 0,153 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,048 min, MS(ES) 741,3 (M+H).

Exemplo 93

Ácido (*R*)-6-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indazol-4-carboxílico

[0232]O composto do título (19 mg, 38% dois passos) foi preparado de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 70 B até C usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2*H*)-ona (50 mg, 0,076 mmol) e 6-bromo-1-metil-1H-indazol-4-carboxilato de metila (23 mg, 0,084 mmol). LCMS: TR = 1,859 min, MS(ES) 699,2 (M+H).

Exemplo 94

Ácido (*R*)-6-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-(2-morfolinoetil)-1*H*-indol-4-carboxílico

Passo A. Preparação de (*R*)-6-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-4-carboxilato de metila

[0233]O composto do título (138 mg, 88%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-

a]indol-1(2*H*)-ona (100 mg, 0,184 mmol), 6-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-4-carboxilato de metila (78 mg, 0,20 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4 mg, 0,0043 mmol), Xantphos (6 mg, 0,010 mmol), e Cs_2CO_3(121 mg, 0,37 mmol). MS(ES) 842,3 (M+H).

Passo B. Preparação de (*R*)-6-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-4-carboxilato de metila

[0234]A mistura de (*R*)-6-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-4-carboxilato de metila (138 mg, 0,164 mmol), TBAF (0,819 mL, 0,819 mmol) em THF (1 mL) foi aquecida a 100 °C sob radiação de micro-ondas em Biotage Initiator por 20 min. A reação foi extinta com H_2O (5 mL) de seguida extraída com DCM (10 mL x 2). A solução orgânica combinada foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de MeOH/DCM = 0-5%) para dar o composto do título (80 mg, 69%) como um sólido branco. LCMS: TR = 2,115 min, MS(ES) 712,2 (M+H).

Passo C. Exemplo 94

[0235]A uma solução de (*R*)-6-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-4-carboxilato de metila (40 mg, 0,056 mmol) em DMF (0,5 mL) foi adicionado NaH (4,5 mg, 0,11 mmol) e agitada por 20 min. 4-(2-Bromoetil)morfolina (22 mg, 0,11 mmol) foi adicionada, e a mistura resultante foi aquecida até 50 °C por 2 dias. A reação foi extinta por MeOH (0,5 mL) e acidificada com TFA e de seguida foi concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN até 30-85% MeCN 0,1% TFA) para dar o composto do título (14 mg, 30%). LCMS: TR = 1,714 min, MS(ES) 811,3 (M+H).

Exemplo 95

Ácido 6-(8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1-oxo-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2(3*H*)-il)-1-metil-1*H*-indazol-4-carboxílico

[0236]O composto do título (25 mg, 56% dois passos) foi preparado de acordo com os procedimentos descrito no Exemplo 70 B até C usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-1-ona (50 mg, 0,076 mmol) e 6-bromo-1-metil-1H-indazol-4-carboxilato de metila (23 mg, 0,084 mmol). LCMS: TR = 1,859 min, MS(ES) 699,2 (M+H).

Exemplo 96

Ácido (*R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-(2-morfolinoetil)-1*H*-indol-6-carboxílico

[0237]O composto do título (rendimento de 58%) foi preparado de acordo com os procedimentos descrito no Exemplo 94 Passo A até C usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2*H*)-ona e 4-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-6-carboxilato de metila. LCMS: TR = 1,735 min, MS(ES) 811,3 (M+H).

Exemplo 97

Ácido (*R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-2-metil-2*H*-indazol-6-carboxílico

[0238]O composto do título (6 mg, 18%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (25 mg, 0,046 mmol), 4-bromo-2-metil-2*H*-indazol-6-carboxilato de metila (20 mg, 0,074 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4 mg, 0,0043 mmol), Xantphos (8 mg, 0,014

mmol), e Cs_2CO_3 (50 mg, 0,153 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,949 min, MS(ES) 713,2 (M+H).

Exemplo 98

Ácido (*R*)-5-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-carboxílico

[0239]O composto do título (3 mg, 9%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (25 mg, 0,046 mmol), 5-bromo-1-metil-1*H*-indazol-7-carboxilato de metila (20 mg, 0,074 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4 mg, 0,0043 mmol), Xantphos (8 mg, 0,014 mmol), e Cs_2CO_3 (50 mg, 0,153 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,991 min, MS(ES) 713,2 (M+H).

Exemplo 99

Ácido (*R*)-6-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-etil-1*H*-indol-4-carboxílico

[0240]O composto do título (12 mg, 38%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2*H*)-ona (40 mg, 0,074 mmol), 6-bromo-1-etil-1*H*-indol-4-carboxilato de metila (25 mg, 0,089 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1,4 mg, 0,0015 mmol), Xantphos (2,6 mg, 0,0045 mmol), e Cs_2CO_3 (48 mg, 0,15 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,220 min, MS(ES) 740,3 (M+H).

Exemplo 100

Ácido (*R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1H-indol-6-

carboxílico

[0241]O composto do título foi preparado em conjunto com o Exemplo 96 como um subproduto. MS(ES) 698,2 (M+H).

Exemplo 101

Ácido (*R*)-6-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-4-carboxílico

[0242]O composto do título foi preparado em conjunto com o Exemplo 94 como um subproduto. MS(ES) 698,2 (M+H).

Exemplo 102

Ácido (*R*)-6-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)quinolino-2-carboxílico

[0243]O composto do título (21 mg, 59%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 6-bromoquinolino-2-carboxilato de metila (16 mg, 0,06 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1 mg, 0,001 mmol), Xantphos (2 mg, 0,003 mmol), e Cs_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,025 min, MS(ES) 710,2 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 8,51 (dd, J = 8,6,1,7Hz, 1H), 8,14 (t, J = 8,6Hz, 2H), 8,09 – 8,00 (m, 1H), 7,96 (ddd, J = 9,0,2,4,1,0Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,6Hz, 1H), 6,74 (m, 2H), 4,68 – 4,46 (m, 2H), 4,26 – 4,14 (m, 3H), 4,00 (m, 3H), 3,79 (m, 3H), 3,44 – 3,14 (m, 2H), 2,25 (m, 6H), 2,12 (m, 1,5H), 2,11 – 2,05 (m, 2H), 2,03 (m, 1,5H), 2,00 (m, 1,5H), 1,90 (m, 1,5H), 1,05 (d, J = 6,4Hz, 3H).

Exemplo 103

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-

(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-etil-1*H*-indol-3-carboxílico

Passo A. Preparação de 7-bromo-1-etil-1*H*-indol-3-carboxilato de etila

[0244]O composto do título (58 mg, 68%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral G usando ácido 7-bromo-1*H*-indol-3-carboxílico (70 mg, 0,29 mmol), NaH (26 mg, 0,64 mmol) e EtI (51 µL, 0,64 mmol). LCMS: TR = 1,803 min, MS(ES) 296,1 (M+H).

Passo B. Exemplo 103

[0245]O composto do título (8 mg, 22%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 7-bromo-1-etil-1*H*-indol-3-carboxilato de etila (14 mg, 0,06 mmol), CuI (5 mg, 0,025 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 µL, 0,05 mmol), e K_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,042 min, MS(ES) 726,3 (M+H).

Exemplo 104

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-etil-1*H*-indol-6-carboxílico

Passo A. Preparação de 3-bromo-1-etil-1*H*-indol-6-carboxilato de metila

[0246]O composto do título (76 mg, 95%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral G usando 3-bromo-1*H*-indol-6-carboxilato de metila (72 mg, 0,28 mmol), hidreto de sódio (14 mg, 0,34 mmol) e EtI (28 µL, 0,34 mmol). LCMS: TR = 1,682 min, MS(ES) 282,1 (M+H).

Passo B. Exemplo 104

[0247]O composto do título (35 mg, 96%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-

dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 3-bromo-1-etil-1*H*-indol-6-carboxilato de metila (14 mg, 0,06 mmol), CuI (5 mg, 0,025 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 µL, 0,05 mmol), e K_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,064 min, MS(ES) 726,3 (M+H).

Exemplo 105

Ácido (*R*)-8-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)quinolino-3-carboxílico

[0248]O composto do título (34 mg, 96%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 8-bromoquinolino-3-carboxilato de metila (16 mg, 0,06 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1 mg, 0,001 mmol), Xantphos (2 mg, 0,003 mmol), e Cs_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,010 min, MS(ES) 710,2 (M+H).

Exemplo 106

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-4-carboxílico

Passo A. Preparação de 3-bromo-1-metil-1*H*-indol-7-carboxilato de metila

[0249]O composto do título (39 mg, 51%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral F usando 1*H*-indol-4-carboxilato de metila (50 mg, 0,28 mmol), NBS (51 mg, 0,28 mmol), NaH (14 mg, 0,34 mmol), e MeI (21 µL, 0,34 mmol). LCMS: TR = 1,414 min, MS(ES) 268,1 (M+H).

Passo B. Exemplo 106

[0250]O composto do título (16 mg, 45%) foi preparado seguindo o

Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 3-bromo-1-metil-1*H*-indol-4-carboxilato de metila (14 mg, 0,06 mmol), CuI (5 mg, 0,025 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 µL, 0,05 mmol), e K_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,936 e 1,963 min, MS(ES) 712,3 (M+H).

Exemplo 107

Ácido 6-[8-cloro-11-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-1-oxo-7-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-4,5-di-hidro-3*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2-il]-1-(2-hidroxietil)indazol-4-carboxílico

Passo A. Preparação de 6-bromo-1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1*H*-indazol-4-carboxilato de metila

[0251]O composto do título (73 mg, 23%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 82 Passo A substituindo 1-bromo-2-metoxietano por (2-bromoetoxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (375 mg, 1,57 mmol).

Passo B. Exemplo 107

[0252]O composto do título (3 mg, 9%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (25 mg, 0,046 mmol), 6-bromo-1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1*H*-indazol-4-carboxilato de metila (30 mg, 0,073 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4 mg, 0,0043 mmol), Xantphos (6 mg, 0,010 mmol), e Cs_2CO_3 (50 mg, 0,153 mmol). Após o isolamento do produto de acoplamento, o resíduo em bruto foi dissolvido em THF (3 mL) e TBAF (1,0 M, 0,1 mL, 0,1 mmol) foi adicionado e a reação foi deixada a agitar durante a noite à t.a. A mistura de reação em bruto foi concentrada e seguiu para saponificação seguindo o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,786 min, MS(ES) 742,9 (M+H).

Exemplo 108

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxílico

[0253]O composto do título foi preparado de acordo com os procedimentos descrito no Exemplo 70 B até C usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2*H*)-ona e 7-bromo-1-metil-1H-indol-3-carboxilato de metila. MS(ES) 699,2 (M+H).

Exemplo 109

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-6-carboxílico

Passo A. Preparação de (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-6-carboxilato de metila

[0254]O composto do título (88 mg, 69%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2*H*)-ona (100 mg, 0,15 mmol), 3-bromo-1-metil-1H-indol-6-carboxilato de metila (41 mg, 0,15 mmol), CuI (1,5 mg, 0,0078 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (2,2 mg, 0,015 mmol), e K_2CO_3 (42 mg, 0,31 mmol). MS(ES) 842,3 (M+H).

Passo B. Exemplo 109

[0255]O composto do título foi preparado de acordo com os procedimentos descrito no Exemplo 70 C usando (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-

dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-6-carboxilato de metila. LCMS: TR = 1,900 min, MS(ES) 698,2 (M+H).

Exemplo 110

Ácido (*R*)-6-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

[0256]O composto do título (28 mg, 79%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 6-bromo-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (14 mg, 0,06 mmol), CuI (5 mg, 0,025 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 µL, 0,05 mmol), e K_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,091 e 2,114 min, MS(ES) 712,3 (M+H).

Exemplo 111

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)imidazo[1,5-a]piridino-1-carboxílico

[0257]O composto do título (rendimento de 89%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona e 3-bromoimidazo[1,5-a]piridino-1-carboxilato de metila seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. MS(ES) 701,3 (M+H);^{1}H RMN (DMSO, 400Mhz) δ (ppm) 8,08 (t, J = 10,0Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 6,93 (t, J = 6,8Hz, 1H), 6,71 (m, 2H), 4,55-4,50 (m, 1H), 4,30-4,25 (m, 2H), 3,97 (t, J = 6,0Hz, 2H), 3,77 (m, 3H), 3,33-3,15 (m, 2H), 2,23 (m, 6H),

2,11 (m, 1,5H), 2,09-2,01 (m, 2H), 2,02 (m, 1,5H), 1,97 (m, 1,5H), 1,88 (m, 1,5H), 1,09 (d, J = 5,6Hz, 3H).

Exemplo 112

Ácido (*R*)-2-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)imidazo[1,2-a]piridino-8-carboxílico

[0258]O composto do título (rendimento de 49%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona e 2-bromoimidazo[1,2-a]piridino-8-carboxilato de metila seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. MS(ES) 701,4 (M+H).

Exemplo 113

Ácido (*R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

[0259]O composto do título (26 mg, 73%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 4-bromo-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (14 mg, 0,06 mmol), CuI (5 mg, 0,025 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 µL, 0,05 mmol), e K_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,076 min, MS(ES) 712,2 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, $CDCl_3$) δ 7,74 (d, J = 3,1Hz, 0,5H), 7,72 (d, J = 3,1Hz, 0,5H), 7,49 – 7,37 (m, 2H), 7,31 (dd, J = 9,7,5,1Hz, 2H), 7,13 – 7,05 (m, 1H), 6,70 – 6,55 (m, 2H), 4,57 – 4,40 (m, 1H), 4,37 – 4,17 (m, 2H), 4,10 (m, 3H), 3,97 (m, 1,5H), 3,96 (m, 1,5H), 3,62 (dd, J = 11,9,4,2Hz, 1H), 3,40 (ddt, J = 42,4,13,8,7,3Hz, 3H), 2,32 (m, 6H), 2,26 (m, 1,5H), 2,25 (m, 1,5H), 2,22 (d, J = 7,0Hz, 2H), 2,11 (m, 1,5H), 2,09 (m, 1,5H), 1,27 (d, J = 6,4Hz, 1,5H), 1,20

(d, J = 6,5Hz, 1,5H).

Exemplo 114

Ácido (*R*)-5-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

[0260]O composto do título (28 mg, 79%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 5-bromo-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (14 mg, 0,06 mmol), CuI (5 mg, 0,025 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 µL, 0,05 mmol), e K_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,084 min, MS(ES) 712,3 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 7,75 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,66 – 7,54 (m, 2H), 7,36 – 7,26 (m, 2H), 7,23 (t, J = 0,9Hz, 1H), 6,73 (m, 2H), 4,44 (dd, J = 13,0,3,8Hz, 1H), 4,05 (m, 3H), 3,98 (tt, J = 6,3,2,9Hz, 3H), 3,78 (m, 1,5H), 3,77 (m, 1,5H), 3,63 (t, J = 13,5Hz, 1H), 3,22 (dt, J = 13,2,7,2Hz, 2H), 2,26 (m, 6H), 2,12 (m, 1,5H), 2,10 – 2,04 (m, 2H), 2,03 (m, 1,5H), 1,97 (m, 1,5H), 1,88 (m, 1,5H), 1,04 (d, J = 6,4Hz, 3H).

Exemplo 115

(*R*)-2-(benzo[d]isoxazol-6-il)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2*H*)-ona

[0261]O composto do título (rendimento de 41%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona e 6-bromobenzo[*d*]isoxazol. MS(ES) 656,4 (M+H); ^{1}H RMN (DMSO, 400Mhz) δ (ppm) 7,73 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,4,2,8Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,91 (d, J = 8,8Hz, 1H), 6,72 (m, 2H), 4,45-4,41 (m, 1H), 4,24-4,13 (m, 2H), 3,97 (t, J = 6,0Hz, 2H), 3,76 (m, 3H), 3,32-3,15 (m, 2H), 2,24 (m,

6H), 2,08 (m, 1,5H), 2,07-2,02 (m, 2H), 1,98 (m, 1,5H), 1,94 (m, 1,5H), 1,85 (m, 1,5H), 0,94 (d, J = 6,4Hz, 3H)

Exemplo 116

Ácido (*R*)-5-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-carboxílico

[0262]O composto do título (25 mg, 70%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 5-bromo-1-metil-1*H*-indazol-3-carboxilato de metila (14 mg, 0,06 mmol), CuI (5 mg, 0,025 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 µL, 0,05 mmol), e K_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,998 min, MS(ES) 713,2 (M+H).

Exemplo 117

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-2-etil-2*H*-indazol-3-carboxílico

Passo A. Preparação de 7-bromo-2-etil-2*H*-indazol-3-carboxilato de metila

[0263]O composto do título (54 mg, 48%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 82, Passo A usando 7-bromo-1*H*-indazol-3-carboxilato de metila (100 mg, 0,392 mmol), hidreto de sódio (18 mg, 0,75 mmol), e EtBr (80 mg, 0,74 mmol).

Passo B. Exemplo 117

[0264]O composto do título (9,5 mg, 29%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (25 mg, 0,046 mmol), 7-bromo-2-etil-2*H*-indazol-3-carboxilato de

metila (20 mg, 0,071 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4 mg, 0,0043 mmol), Xantphos (6 mg, 0,010 mmol), e Cs_2CO_3 (50 mg, 0,153 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,138 min, MS(ES) 727,3 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 7,86 (ddd, J = 8,4,3,9,0,9Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,6,2,9Hz, 1H), 7,43 – 7,36 (m, 1H), 7,35 – 7,24 (m, 2H), 6,68 – 6,62 (m, 2H), 4,84 (q, J = 7,2Hz, 2H), 4,64 – 4,49 (m, 1H), 4,36-4,20 (m, 1H), 4,04 (t, J = 6,4Hz, 2H), 3,96 (d, J = 2,7Hz, 3H), 3,79 (t, J = 13,5Hz, 1H), 3,44 (ddt, J = 17,8,11,7,6,3Hz, 2H), 2,33 (m, 6H), 2,28 – 2,19 (m, 5H), 2,12 (m, 1,5H), 2,09 (m, 1,5H), 1,49 (td, J = 7,2,5,8Hz, 3H), 1,34 (d, J = 6,3Hz, 1,5H), 1,26 (d, J = 6,4Hz, 1,5H).

Exemplo 118

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-etil-1*H*-indazol-3-carboxílico

Passo A. Preparação de 7-bromo-1-etil-1*H*-indazol-3-carboxilato de metila

[0265]O composto do título (22 mg, 20%) foi preparado na mesma reação conforme descrito no Exemplo 117, Passo A.

Passo B. Exemplo 118

[0266]O composto do título (3 mg, 9%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (25 mg, 0,046 mmol), 7-bromo-1-etil-1*H*-indazol-3-carboxilato de metila (20 mg, 0,071 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4 mg, 0,0043 mmol), Xantphos (6 mg, 0,010 mmol), e Cs_2CO_3 (50 mg, 0,153 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,058 min, MS(ES) 727,2 (M+H).

Exemplo 119

Ácido 7-[8-cloro-11-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2-il]-1-metil-

indol-3-carboxílico

[0267]O composto do título (1 mg, 3%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (25 mg, 0,046 mmol), 7-bromo-1-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de metila (20 mg, 0,074 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4 mg, 0,0043 mmol), Xantphos (6 mg, 0,010 mmol), e Cs_2CO_3 (50 mg, 0,153 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,032 min, MS(ES) 710,2 (M+H).

Exemplo 120

8-Cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona

Passo A. Preparação de 6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila

[0268]7-Bromo-6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etila (1,647 g, 3,30 mmol) foi combinado com ácido (4,6-dimetilpirimidin-5-il)borônico (1,2 g, 7,90 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,30 g, 0,33 mmol), e diciclo-hexil(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (SPhos) (0,406 g, 0,990 mmol) em 30 mL 1:1 THF/Tolueno em um tubo de pressão. A mistura foi tratada com K_3PO_4 (1,16 mL, 11,6 mmol) e foi agitada 10 minutos à t.a. sob fluxo de Ar. A reação foi aquecida até 110 °C e agitada por 24 h. A mistura foi esfriada, vertida em 150 mL de EtOAc e agitada com 50 mL de cloreto de amônio saturado. A camada orgânica foi seca sobre $MgSO_4$ anidro e foi concentrada em vácuo. O material em bruto foi purificado por cromatografia flash (gradiente de EtOAc/DCM = 0-50%) para dar o composto do título (970 mg, 56%) como uma espuma cor de âmbar. ^{1}H RMN (400Mhz, Clorofórmio-d) δ 9,09 (m, 1H), 8,93 (m, 1H), 7,68 (dd, J = 8,6,0,6Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,7Hz, 1H), 6,62 (m, 2H), 4,33 (q, J = 7,1Hz, 2H), 3,97 (t, J = 6,1Hz, 2H), 3,28 (dd, J = 8,1,6,8Hz, 2H), 2,32 (m, 6H), 2,20 (m, 6H), 2,21-2,10 (m, 2H), 1,36-1,20 (m, 3H); ^{13}C RMN (101Mhz,

cdcl3) δ 165,98, 161,85, 157,76, 156,71, 137,03, 134,32, 130,42, 127,16, 127,11, 126,11, 124,93, 124,67, 121,97, 118,44, 114,45, 67,35, 61,10, 30,24, 22,26, 21,21, 20,96, 14,32.

Passo B. Preparação de 1-(3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propil)-6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila

[0269]A uma solução de 6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (500 mg, 0,952 mmol) e 2,2-dióxido de 1,2,3-oxatiazinano-3-carboxilato de *terc*-butila (300 mg, 1,26 mmol) em DMF (20 mL) foi adicionado NaH (60 mg, 1,50 mmol), e a reação foi agitada à t.a. por 3 h. A reação foi diluída com DCM/H_2O (60 mL, 1:1), e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com DCM (2 x 30 mL), e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre $MgSO_4$, filtrado e concentrados em vácuo. A mistura de reação em bruto foi purificada por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-100%) para render o composto do título (525 mg, 81%).

Passo C. Exemplo 120

[0270]A uma solução de 1-(3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propil)-6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila em dioxano (20 mL) foi adicionado HCl em dioxano (4,0 M, 3,0 mL, 12 mmol), e a reação foi agitada por 72 h à t.a. A reação foi concentrada em vácuo, e o resíduo em bruto foi retomado em MeOH (30 mL). K_2CO_3 (300 mg, 2,17 mmol) foi adicionado, e a reação foi agitada por 6 h a 50 °C. A reação foi concentrada em vácuo, e o resíduo extraído com DCM (3 x 30 mL) e lavado com H_2O (30 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre $MgSO_4$, filtrados e concentrados em vácuo. A mistura de reação em bruto foi, de seguida, purificada por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de CH_2Cl_2/metanol = 0-10%) para render o composto do título (243 mg, 58%). LCMS: TR = 1,947 min, MS(ES) 537,3 (M+H).

Exemplo 121

Ácido (*R*)-6-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-carboxílico

[0271]O composto do título (19 mg, 53%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 6-bromo-1-metil-1*H*-indazol-3-carboxilato de metila (14 mg, 0,06 mmol), CuI (5 mg, 0,025 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 µL, 0,05 mmol), e K_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,024 min, MS(ES) 713,2 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 8,57 – 7,98 (m, 1H), 7,82 – 7,69 (m, 1H), 7,63 (dd, J = 12,1,7,1Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,6,4,6Hz, 2H), 6,74 (m, 2H), 4,74 – 4,45 (m, 1H), 4,45 – 4,32 (m, 1H), 4,25 – 4,08 (m, 2H), 4,01 (m, 3H), 4,00 – 3,95 (m, 1H), 3,79 (m, 1,5H), 3,78 (m, 1,5H), 3,74-3,60 (m, 1H), 2,77-2,62 (m, 1H), 2,26 (m, 6H), 2,12 (m, 1,5H), 2,06 – 2,00 (m, 2H), 1,98 (m, 1,5H), 1,89 (m, 1,5H), 1,76 (m, 1,5H), 1,05 (d, J = 6,3Hz, 3H).

Exemplo 122

Ácido 7-(8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2(3*H*)-il)-1-etil-1*H*-indazol-5-carboxílico

Passo A. Preparação de 7-bromo-1-etil-1*H*-indazol-5-carboxilato de metila

[0272]O composto do título (42 mg, 37%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 82 Passo A usando 7-bromo-1*H*-indazol-5-carboxilato de metila (100 mg, 0,392 mmol), NaH (18 mg, 0,75 mmol), e EtBr (80 mg, 0,74 mmol).

Passo B. Exemplo 137

[0273]O composto do título (3 mg, 9%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (25 mg, 0,046 mmol), 7-bromo-1-etil-1*H*-indazol-5-carboxilato de metila (20 mg, 0,074 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4 mg, 0,0043 mmol), Xantphos (6 mg, 0,010 mmol), e Cs_2CO_3 (50 mg, 0,153 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,033 min, MS(ES) 727,2 (M+H).

Exemplo 123

Ácido 7-(8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2(3*H*)-il)-1-metil-1*H*-indazol-5-carboxílico

Passo A. Preparação de 7-bromo-1-metil-1*H*-indazol-5-carboxilato de metila

[0274]O composto do título (64 mg, 61%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 82 Passo A usando 7-bromo-1-metil-1*H*-indazol-5-carboxilato de metila (100 mg, 0,392 mmol), NaH (18 mg, 0,75 mmol), e MeI (75 mg, 0,52 mmol).

Passo B. Exemplo 123

[0275]O composto do título (5 mg, 15%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (25 mg, 0,046 mmol), 7-bromo-1-metil-1*H*-indazol-5-carboxilato de metila (20 mg, 0,074 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4 mg, 0,0043 mmol), Xantphos (6 mg, 0,010 mmol), e Cs_2CO_3 (50 mg, 0,153 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,926 min, MS(ES) 712,9 (M+H).

Exemplo 124

Ácido 7-(8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-2(3*H*)-il)-2-etil-2*H*-

indazol-5-carboxílico

Passo A. Preparação de 7-bromo-2-etil-2*H*-indazol-5-carboxilato de metila

[0276]O composto do título (29 mg, 26%) foi preparado na mesma reação conforme descrito no Exemplo 122 Passo A.

Passo 2: Exemplo 124

[0277]O composto do título (3,9 mg, 12%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral A usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (25 mg, 0,046 mmol), 7-bromo-2-etil-2*H*-indazol-5-carboxilato de metila (20 mg, 0,074 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4 mg, 0,0043 mmol), Xantphos (6 mg, 0,010 mmol), e Cs_2CO_3 (50 mg, 0,153 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,895 min, MS(ES) 726,9 (M+H).

Exemplo 125

Ácido 4-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-1-metil-indazol-3-carboxílico

[0278]O composto do título (4 mg, 11%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,050 mmol), 4-bromo-1-metil-1*H*-indazol-3-carboxilato de metila (20 mg, 0,074 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (5 mg, 0,0055 mmol), Xantphos (7 mg, 0,012 mmol), e Cs_2CO_3 (50 mg, 0,153 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,944 min, MS(ES) 713,2 (M+H).

Exemplo 126

Ácido 4-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-1-metil-indazol-3-carboxílico (esteroisômero A separado)

[0279]O composto do título (8 mg, 20%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,052 mmol), 4-bromo-1-metil-1*H*-indazol-3-carboxilato de metila (30 mg, 0,11 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (5 mg, 0,0055 mmol), Xantphos (7 mg, 0,012 mmol), e Cs_2CO_3 (50 mg, 0,153 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,944 min, MS(ES) 713,2 (M+H).O composto do título foi separado usando HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN desde 30-90% CH_3CN, 0,1% TFA) durante o passo final de purificação para dar um atropisômero separado (1.ª fração, estereoquímica absoluta indeterminada). MS(ES) 713,2 (M+H).

Exemplo 127

Ácido 4-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-1-metil-indazol-3-carboxílico (esteroisômero B separado)

[0280]O composto do título foi separado em conjunto com o Exemplo 141 como um atropisômero separado (2.ª fração). MS(ES) 713,2 (M+H).

Exemplo 128

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxílico

Passo A. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de metila

[0281]A uma solução de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-

hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de metila (20 mg, 0,028 mmol) em DMF (0,5 mL) foi adicionado NaH (1,4 mg, 0,034 mmol) e agitada por 15 min à t.a. 4-(Bromometil)tetra-hidro-2H-pirano (5,5 mg, 0,031 mmol) foi adicionado, e a mistura resultante foi agitada durante a noite e de seguida foi concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-70%) para dar o composto do título (20 mg, 88%) como uma espuma branca. LCMS: TR = 2,107 min, MS(ES) 810,3 (M+H).

Passo B. Exemplo 128

[0282]O composto do título (10 mg, 51%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral D por saponificação usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de metila (20 mg, 0,025 mmol). LCMS: TR = 2,124 min, MS(ES) 796,3 (M+H).

Exemplo 129

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico

[0283]O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 109 Passo A e B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2*H*)-ona e 3-bromo-1-metil-1H-indol-5-carboxilato de metila. LCMS: TR = 1,872 min, MS(ES) 698,2 (M+H).

Exemplo 130

Ácido 6-[8-cloro-11-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2-il]-1-metil-indol-4-carboxílico

[0284]O composto do título (2 mg, 6%) foi preparado seguindo o Procedimento

de Acoplamento geral A usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (25 mg, 0,046 mmol), 6-bromo-1-metil-1*H*-indol-4-carboxilato de metila (20 mg, 0,067 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4 mg, 0,0043 mmol), Xantphos (6 mg, 0,010 mmol), e Cs_2CO_3 (50 mg, 0,153 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,012 min, MS(ES) 710,2 (M+H).

Exemplo 131

Ácido 6-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-1-isopropil-indazol-4-carboxílico

[0285]O composto do título (8 mg, 23%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (25 mg, 0.046 mmol), 6-bromo-1-isopropil-1*H*-indazol-4-carboxilato de metila (20 mg, 0,067 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4 mg, 0,0043 mmol), Xantphos (6 mg, 0,010 mmol), e Cs_2CO_3 (50 mg, 0,153 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,119 min, MS(ES) 741,3 (M+H).

Exemplo 132

Ácido 4-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-2-metil-indazol-3-carboxílico

[0286]O composto do título (12 mg, 34%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,050 mmol), 4-bromo-2-metil-2*H*-indazol-3-carboxilato de metila (25 mg, 0,074 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (5 mg, 0,0055 mmol), Xantphos (7 mg, 0,012 mmol), e Cs_2CO_3 (50 mg, 0,153 mmol) seguido por saponificação usando o

Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,940, 1,971 min, MS(ES) 713,2 (M+H)

Exemplo 133

Ácido 4-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-2-metil-indazol-3-carboxílico (esteroisômero A separado)

[0287]O composto do título foi separado usando HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN desde 30-90% CH_3CN, 0,1% TFA) durante o passo final de purificação para dar como um atropisômero separado (1.ª fração, estereoquímica absoluta indeterminada). LCMS: TR = 1972 min, MS(ES) 713,2 (M+H).

Exemplo 134

Ácido (*R*)-2-(4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-1-il)acético

Passo A. Preparação de (*R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butila

[0288]O composto do título (35 mg, 93%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 4-bromo-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butila (18 mg, 0,06 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1 mg, 0,001 mmol), Xantphos (2 mg, 0,003 mmol), e Cs_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol). LCMS: TR = 2,453 min, MS(ES) 754,30 (M+H).

Passo B. Exemplo 134

[0289]A uma solução de (*R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-1-carboxilato de *terc*-butila (35 mg, 0,046 mmol) em DCM (2 mL) foi

adicionado TFA (2 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 6 h. $NaHCO_3$ aquoso saturado (8 mL) foi adicionado à mistura e extraído em DCM (3 x 5 mL). A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4 anidro), evaporada. O resíduo foi dissolvido em DMF (1 mL), e NaH (5 mg, 0,12 mmol, 1,2 eqv.) foi adicionado de seguida agitado à t.a. por 10 min. Bromoacetato de etila (14 µL, 0,12 mmol, 1,2 eqv.) foi adicionado à mistura e agitada à t.a. por 2 h. A reação foi extinta com água (5 mL) e extraída com DCM (3x5 mL). A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4 anidro) e concentrada. O resíduo foi submetido a saponificação usando o Procedimento Geral D e purificado por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN até 35-95% MeCN 0,1% TFA) para render o composto do título (16 mg, 45%). LCMS: TR = 1,748 min, MS(ES) 712,2 (M+H).

Exemplo 135

Ácido (*R*)-2-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-7-carboxílico

[0290]O composto do título (rendimento de 43%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona e 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridino-7-carboxilato de metila seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. MS(ES) 700,4 (M+H); ^{1}H RMN (DMSO, 400Mhz) δ (ppm) 9,00 (dd, J = 7,2,3,6Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 7,2,1,2Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,8,1,2Hz, 1H), 6,73 (m, 2H), 4,37-4,19 (m, 3H), 4,13-3,95 (m, 2H), 3,76 (d, J = 8,8Hz, 3H), 3,36-3,15 (m, 2H), 2,24 (m, 6H), 2,09-2,05 (m, 2H), 2,08 (m, 1,5H), 1,99 (m, 1,5H), 1,97 (m, 1,5H), 1,87 (m, 1,5H), 0,95 (dd, J = 9,2,6,8Hz, 3H).

Exemplo 136

Ácido 2-(4-(8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-2-fenil-

2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-7-il)-3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)acético

Passo A. Preparação de 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2-fenil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona

[0291]O composto do título foi preparado de acordo com os procedimentos descrito no Exemplo 58, Passo F até G usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-1-ona e anilino. MS(ES) 601,2 (M+H)

Passo B. Exemplo 136

[0292]A uma solução de 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2-fenil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (0,05 mmol) em DMF (1 mL) foi adicionado NaH (0,08 mmol) à t.a., e a reação foi agitada por 30 min. 2-cloroacetato de metila (0,1 mmol) foi adicionado, e a reação foi agitada por 5 h à t.a. e de seguida diluída com DCM/H_2O (20 mL, 1:1). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com DCM (2 x 5 mL). Os extratos orgânicos combinados foram concentrados em vácuo. O produto de reação em bruto foi, de seguida, saponificado e purificado seguindo o procedimento descrito no Procedimento Geral D para render o composto do título (71% rendimento de). MS(ES) 659,2 (M+H).

Exemplo 137

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxílico

Passo A. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de

metila

[0293]A uma solução de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de metila (20 mg, 0,028 mmol) e (1-metilpiperidin-4-il)metanol (7,25 mg, 0,056 mmol) em Tolueno (932 µl) foi adicionado 2-(tributil-l5-fosfanilideno)acetonitrila (140 µl, 0,056 mmol) e agitada a 50 °C por 20 h. A mistura de reação foi concentrada, e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de DCM/MeOH = 0-10%) para dar o composto do título (15 mg, 65%). LCMS: TR = 1,901 min, MS(ES) 823,3 (M+H).

Passo B. Exemplo 137

[0294]O composto do título (5 mg, 34%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral G usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1H-indol-3-carboxilato de metila (15 mg, 0,018) e 6-(bromometil)nicotinato de metila. LCMS: TR = 1,740 min, MS(ES) 809,4 (M+H).

Exemplo 138

Ácido (*R*)-6-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)quinolino-8-carboxílico

[0295]O composto do título (rendimento de 66%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2*H*)-ona e 6-bromoquinolino-8-carboxilato de metila seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. MS(ES) 710,2 (M+H); ^{1}H-RMN (MeOH-d_3) δ 9,12 (dm, 1H, J1= 2Hz,,J1= 5Hz), 9,90 (dm, 1H, J1= 2Hz,,J1= 5Hz), 8,81 (m, 1H), 8,33 (m, 1H) 7,93 (m, 1H), 7,78 (m, 1H,,J = 8Hz), 7,32 (m, 1H,,J = 8Hz), 6,63

(m, 2H), 4,46 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 4,01-3,96 (m, 2H), 3,87 (s múltiplo,3H), 3,77-3,74 (m, 1H), 3,49-3,38 (m, 2H), 3,11-3,08 (m, 1H), 2,27 (m, 6H), 2,23-2,02 (s e m múltiplo,8H), 1,18 e 1,16 (dois d,3H, J = 8Hz).

Exemplo 139

Ácido (*R*)-6-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)imidazo[1,2-a]piridino-2-carboxílico

[0296]O composto do título (rendimento de 78%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2*H*)-ona e 6-bromoimidazo[1,2-*a*]piridino-2-carboxilato de metila seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. MS(ES) 699,2 (M+H).

Exemplo 140

(3*R*,4*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-3,4-dimetil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2*H*)-ona

[0297]O composto do título (rendimento de 74%) foi preparado seguindo os mesmos procedimentos descritos no Exemplo 24 substituindo 2,2-dióxido de (*R*)-4-etil-1,2,3-oxatiazolidino-3-carboxilato de *terc*-butila por 2,2-dióxido de (4*R*,5*S*)-4,5-dimetil-1,2,3-oxatiazolidino-3-carboxilato de *terc*-butila. MS(ES) 553,4 (M+H); ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,70 (m, 1H, J = 8Hz), 7,29 (m, 1H, J = 8Hz), 6,64 (m, 2H), 5,82 (m, 1H), 4,05-3,90 (m, 6H), 3,52-3,50 (m, 1H), 3,47-3,31 (m, 3H), 2,35 (m, 6H), 2,17 (tr sobreposto e s múltiplo, 8H), 1,21 (m, 0,75H, J = 8Hz), 1,19 (m, 0,75H, J = 8Hz), 1,05 (m, 1,5H, J = 8Hz), 1,03 (m, 1,5H, J = 8Hz), 0,88 (m, 0,75H, J = 8Hz), 0,82 (m, 0,75H, J = 8Hz)

Exemplo 141

Ácido 3-((3*R*,4*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-3,4-dimetil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)benzoico

[0298]O composto do título (rendimento de 62%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (3*R*,4*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-3,4-dimetil-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona e 3-bromobenzoato de metila seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. MS(ES) 673,2 (M+H).

Exemplo 142

Ácido 4-((3*R*,4*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-3,4-dimetil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)benzoico

[0299]O composto do título (rendimento de 73%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (3*R*,4*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-3,4-dimetil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2*H*)-ona e 4-bromobenzoato de metila seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. MS(ES) 673,3 (M+H).

Exemplo 143

Ácido 6-((3*R*,4*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-3,4-dimetil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-4-carboxílico

[0300]O composto do título (rendimento de 8%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (3*R*,4*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-3,4-dimetil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona e 6-bromo-1-metil-1*H*-indol-4-carboxilato de metila seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. MS(ES) 726,3 (M+H).

Exemplo 144

Ácido 2-(4-(8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-2-(quinolin-8-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-7-il)-3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)acético

[0301]O composto do título (rendimento de 55%) foi preparado de acordo com os procedimentos descrito no Exemplo 136, Passo A e B substituindo anilina por 8-bromoquinolina. MS(ES) 710,2 (M+H)

Exemplo 145

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1,7-dimetil-1*H*-indol-5-carboxílico

Passo A. Preparação de 1,7-dimetil-1*H*-indol-5-carboxilato de etila

[0302]A mistura de 7-bromo-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de etila (200 mg, 0,71 mmol), ácido metilborônico (57,9 mg, 0,97 mmol), diciclo-hexil(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfano (79 mg, 0,193 mmol), K_3PO_4 (253 mg, 1,29 mmol) e $PdOAc_2$ (22 mg, 0,097 mmol) foi desgaseificada por 10 min sob Ar. Tolueno (1,5 ml) foi adicionado e a mistura resultante foi aquecida a 100 °C por 3 h. A mistura de reação foi concentrada, e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-20%) para dar o composto do título (140 mg, 99%). LCMS: TR = 1,558 min, MS(ES) 218,2 (M+H).

Passo B. Preparação de 3-bromo-1,7-dimetil-1*H*-indol-5-carboxilato de etila

[0303]A uma solução agitada de 1,7-dimetil-1*H*-indol-5-carboxilato de etila (140 mg, 0,64 mmol) em DMF (2 mL) foi adicionado NBS (115 mg, 0,64 mmol) a 0 °C. Depois de 1 h, a reação foi extinta por adição de H_2O (10 mL). A mistura foi extraída com DCM (10 mL X 2). A solução orgânica combinada foi lavada com H_2O (20 mL), seca e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-10%) para dar o composto do título (176 mg, 92%) como um sólido amarelo.

Passo C. Exemplo 145

[0304]O composto do título (33 mg, 50%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando R)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-

dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2*H*)-ona (50 mg, 0,093 mmol), 3-bromo-1,7-dimetil-1*H*-indol-5-carboxilato de etila (33 mg, 0,11 mmol), CuI (0,9 mg, 0,005 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (1,3 mg, 0,0093 mmol), e K_2CO_3 (26 mg, 0,19 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,018 min, MS(ES) 726,3 (M+H).

Exemplo 146

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico

[0305]O composto do título (14 mg, 60%) foi preparado de acordo com os procedimentos descrito no Exemplo 137 Passo A e B usando (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (20 mg, 0,028 mmol) e (1-metilpiperidin-4-il)metanol (18 mg, 0,14 mmol). MS(ES) 698,2 (M+H).

Exemplo 147

Ácido 5-[8-cloro-11-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2-il]quinolino-8-carboxílico

[0306]O composto do título (12,7 mg, 38%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (25 mg, 0,046 mmol), 5-bromoquinolino-8-carboxilato de metila (20 mg, 0,075 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4 mg, 0,0043 mmol), Xantphos (6 mg, 0,010 mmol), e Cs_2CO_3 (50 mg, 0,153 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,008 min, MS(ES) 708,3 (M+H); ^{1}H RMN (600Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 9,20 (m, 1H), 9,00 (dd, J = 4,4,1,6Hz, 1H), 8,87 (d, J =

7,8Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,6,1,6Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,6,4,3Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,8Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,6Hz, 1H), 6,61 (m, 2H), 3,99 (h,*J* = 6,4Hz, 5H), 3,77 (dt, J = 14,2,5,7Hz, 1H), 3,20 (dt, J = 12,5,7,4Hz, 2H), 2,42 (m, 3H), 2,39 (m, 3H), 2,33 (m, 6H), 2,21 (quint, J = 6,0Hz, 2H), 1,95-1,92 (m, 1H), 1,83-1,78 (m, 1H).

Exemplo 148

Ácido 5-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]naftaleno-1-carboxílico

[0307]O composto do título (8,3 mg, 25%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (25 mg, 0,046 mmol), 5-bromo-1-naftoato de metila (20 mg, 0,075 mmol), CuI (5 mg, 0,026 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 mg, 0,056 mmol), e K_2CO_3 (20 mg, 0,14 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,107 min, MS(ES) 707,2 (M+H); ^{1}H RMN (500Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 9,14 (m, 1H), 9,05 (t, J = 9,7Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 7,3,4,3Hz, 1H), 8,17 (d, J = 10,0Hz, 0,5H), 7,91 (d, J = 10,0Hz, 0,5H), 7,81 (dd, J = 8,7,1,7Hz, 1H), 7,63 (dt, J = 15,9,8,0Hz, 1H), 7,52 (q, J = 8,5Hz, 1H), 7,44 (d, J = 10,0Hz, 0,5H), 7,36 (dd, J = 11,5,8,0Hz, 1,5H), 6,60 (d, J = 9,0Hz, 2H), 4,42 (dd, J = 12,9,3,8Hz, 1H), 4,01 (q, J = 6,0Hz, 2H), 3,83-3,75 (m, 1H), 3,49 – 3,33 (m, 3H), 2,48 (m, 1,5H), 2,46 (m, 1,5H), 2,31 (m, 9H), 2,22 (h,*J* = 7,5Hz, 2H), 1,31 (d, J = 3,9Hz, 1,5H), 1,29 (d, J = 3,9Hz, 1,5H).

Exemplo 150

8-Cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2-(quinolin-8-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona

[0308]O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito

no Exemplo 109, Passo A e B usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona e 8-bromoquinolina. MS(ES) 698,2 (M+H).

Exemplo 151

Ácido 5-[8-cloro-11-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2-il]naftaleno-1-carboxílico

[0309]O composto do título (6,3 mg, 19%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (25 mg, 0,046 mmol), 5-bromo-1-naftoato de metila (20 mg, 0,074 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4 mg, 0,0043 mmol), Xantphos (6 mg, 0,010 mmol), e Cs_2CO_3 (50 mg, 0,153 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,079 min, MS(ES) 707,2 (M+H).

Exemplo 152

Ácido 6-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-1-metil-indol-4-carboxílico

[0310]O composto do título (8,1 mg, 25%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (25 mg, 0,046 mmol), 6-bromo-1-metil-1*H*-indol-4-carboxilato de metila (20 mg, 0,075 mmol), CuI (5 mg, 0,026 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 mg, 0,056 mmol), e K_2CO_3 (20 mg, 0,14 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,075 min, MS(ES) 710,2 (M+H); ^{1}H RMN (500Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 9,15 (m, 1H), 7,82 – 7,72 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,33 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,24 (d, J = 3,1Hz, 1H), 7,14 (d, J = 3,2Hz, 1H),

6,62 (m, 2H), 4,41 (dd, J = 13,0,3,6Hz, 1H), 4,00 (t, J = 6,2Hz, 2H), 3,83 (m, 3H), 3,73 (d, J = 6,0Hz, 1H), 3,60 (d, J = 12,7Hz, 1H), 3,47-3,32 (m, 2H), 2,46 (m, 3H), 2,31 (m, 6H), 2,28 (m, 3H), 2,22 (q, J = 6,9Hz, 2H), 1,20 (d, J = 6,4Hz, 3H).

Exemplo 153

Ácido 3-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-1-metil-indol-6-carboxílico

[0311]O composto do título (16,3 mg, 49%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (25 mg, 0,046 mmol), 3-bromo-1-metil-1*H*-indol-6-carboxilato de metila (20 mg, 0,075 mmol), CuI (5 mg, 0,026 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 mg, 0,056 mmol), e K_2CO_3 (20 mg, 0,14 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,061 min, MS(ES) 710,2 (M+H); ^{1}H RMN (600Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 9,25 (m, 1H), 7,79 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,9Hz, 1H), 7,58 – 7,51 (m, 1H), 7,34 (d, J = 8,6Hz, 1H), 6,65 (m, 2H), 4,35 – 4,30 (m, 4H), 4,01 (t, J = 6,2Hz, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,18 (t, J = 7,5Hz, 2H), 2,45 (m, 6H), 2,34 (m, 6H), 2,23 (dd, J = 10,0,4,5Hz, 2H), 1,73 (m, 2H).

Exemplo 154

Ácido 5-[8-cloro-11-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2-il]-2,3-di-hidro-1,4-benzodioxino-7-carboxílico

[0312]O composto do título (5,7 mg, 17%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (25 mg, 0,046 mmol), 8-bromo-2,3-di-hidrobenzo[*b*][1,4]dioxino-6-carboxilato de metila (20 mg, 0,074 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4

mg, 0,0043 mmol), Xantphos (6 mg, 0,010 mmol), e Cs_2CO_3 (50 mg, 0,153 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,975 min, MS(ES) 715,2 (M+H); ^{1}H RMN (600Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 9,25 (m, 1H), 7,79 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,9Hz, 1H), 7,58 – 7,51 (m, 1H), 7,34 (d, J = 8,6Hz, 1H), 6,65 (m, 2H), 4,35 – 4,30 (m, 4H), 4,01 (t, J = 6,2Hz, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,18 (t, J = 7,5Hz, 2H), 2,45 (m, 6H), 2,34 (m, 6H), 2,23 (dd, J = 10,0,4,5Hz, 2H), 1,73 (m, 2H).

Exemplo 155

Ácido 6-[8-cloro-11-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2-il]-1-metil-indazol-4-carboxílico

[0313]O composto do título (9 mg, 27%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (25 mg, 0,046 mmol), 6-bromo-1-metil-1*H*-indazol-4-carboxilato de metila (20 mg, 0,074 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4 mg, 0,0043 mmol), Xantphos (6 mg, 0,010 mmol), e Cs_2CO_3 (50 mg, 0,153 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,960 min, MS(ES) 711,3 (M+H); ^{1}H RMN (600Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 9,22 (m, 1H), 8,51 (d, J = 0,9Hz, 1H), 7,83 – 7,76 (m, 2H), 7,74 – 7,70 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,6Hz, 1H), 6,65 (m, 2H), 4,11 (m, 3H), 4,02 (t, J = 6,1Hz, 2H), 3,89 (t, J = 6,4Hz, 2H), 3,83 (t, J = 6,0Hz, 2H), 3,22 (dd, J = 8,3,6,5Hz, 2H), 2,40 (m, 6H), 2,32 (m, 6H), 2,20 (m, 2H), 1,90 – 1,85 (m, 2H).

Exemplo 156

Ácido 3-[8-cloro-11-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2-il]-1-metil-indol-5-carboxílico

[0314]O composto do título (7,5 mg, 23%) foi preparado seguindo o

Procedimento de Acoplamento geral A usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (25 mg, 0,046 mmol), 3-bromo-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (20 mg, 0,074 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4 mg, 0,0043 mmol), Xantphos (6 mg, 0,010 mmol), e Cs_2CO_3 (50 mg, 0,153 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,964 min, MS(ES) 710,2 (M+H); ^{1}H RMN (600Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 9,21 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,02 (ddd, J = 8,8,4,1,1,5Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,6,6,2Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 24,7,8,6Hz, 2H), 7,16 (m, 1H), 6,65 (d, J = 4,6Hz, 2H), 4,01 (t, J = 6,1Hz, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,84 (m, 3H), 3,79 (t, J = 6,0Hz, 2H), 3,21 (t, J = 9,0Hz, 2H), 2,40 (m, 6H), 2,32 (m, 6H), 2,25 (quint, J = 6,0Hz, 2H), 1,84-1,80 (m, 2H).

Exemplo 157

Ácido (*R*)-2-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)quinolino-5-carboxílico

[0315]O composto do título (22 mg, 62%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 2-cloroquinolino-5-carboxilato de metila (16 mg, 0,06 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1 mg, 0,001 mmol), Xantphos (2 mg, 0,003 mmol), e Cs_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,323 min, MS(ES) 710,2 (M+H).

Exemplo 158

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-propil-1*H*-indol-5-carboxílico

Passo A. Preparação de 3-bromo-1-propil-1*H*-indol-5-carboxilato de propila

[0316]O composto do título (56 mg, 61%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral F usando ácido 1*H*-indol-5-carboxílico (46 mg, 0,28 mmol), NBS (51 mg, 0,28 mmol), NaH (25 mg, 0,62 mmol) e 1-iodopropano (61 µL, 0,48 mmol). LCMS: TR = 1,761 min, MS(ES) 324,2 (M+H).

Passo B. Exemplo 158

[0317]O composto do título (29 mg, 78%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 3-bromo-1-propil-1*H*-indol-5-carboxilato de propila (15 mg, 0,06 mmol), CuI (5 mg, 0,025 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 µL, 0,05 mmol), e K_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,104 min, MS(ES) 740,2 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J = 1,6Hz, 1H), 7,84 – 7,69 (m, 2H), 7,62 (dd, J = 8,2,1,7Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,6Hz, 1H), 6,73 (m, 2H), 4,48 (dt, J = 12,7,3,2Hz, 1H), 4,28 – 4,10 (m, 4H), 3,98 (m, 3H), 3,78 (m, 1,5H), 3,77 (m, 1,5H), 3,71 – 3,56 (m, 2H), 3,44 – 3,10 (m, 2H), 2,24 (m, 6H), 2,12 (m, 1,5H), 2,11 – 2,04 (m, 2H), 2,03 (m, 1,5H), 1,98 (m, 1,5H), 1,89 (m, 1,5H), 1,80 (h,*J* = 7,4Hz, 2H), 1,09 (d, J = 6,4Hz, 3H), 0,88 (td, J = 7,4,2,7Hz, 3H).

Exemplo 159

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1,5-dimetil-1*H*-indol-3-carboxílico (estereoisômero A separado)

Passo A. Preparação de ácido 7-bromo-5-metil-1*H*-indol-3-carboxílico

A uma solução agitada de 7-bromo-5-metil-1*H*-indol (300 mg, 1,43 mmol) em DMF (1 mL) foi adicionado TFAA (0,24 mL, 1,71 mmol) gota a gota a 0 °C. A solução de reação foi aquecida até à t.a. e agitada durante a noite. A reação foi extinta com H_2O (10 mL) e de seguida extraída com DCM (10 mL X 2). A solução orgânica

combinada foi seca e concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em H_2O (1 mL) e NaOH (200 mg, 5,00 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi novamente submetida a refluxo por 3 h e de seguida neutralizada com HCl (6 N). A mistura resultante foi extraída com EtOAc (20 mL X 2). A solução orgânica combinada foi seca, concentrada e purificada por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN até 20-80% MeCN 0,1% TFA) para dar o composto do título (100 mg, 30%). LCMS: TR = 1,252 min, MS(ES) 254,1 (M+H).

Passo B. Preparação de 7-bromo-1,5-dimetil-1*H*-indol-3-carboxilato de metila

[0318]A uma solução agitada de ácido 7-bromo-5-metil-1*H*-indol-3-carboxílico (100 mg, 0,394 mmol) em DMF (1 mL) foi adicionado NaH (38 mg, 1,57 mmol) a 0°C. Depois de 15 min, MeI (0,098 mL, 1,574 mmol) foi adicionado, e a mistura resultante foi agitada por 1 h. A reação foi extinta com H_2O (3 mL) e de seguida extraída com DCM (10 mL X 2). A solução orgânica combinada foi seca, concentrada para dar o composto do título. Essa foi usada para o passo seguinte sem purificação adicional. MS(ES) 282,1 (M+H)

Passo C. Exemplo 159

[0319]O composto do título (70 mg, 60%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2*H*)-ona (200 mg, 0,37 mmol), 7-bromo-1,5-dimetil-1H-indol-3-carboxilato de metila (115 mg, 0,41 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (20 mg, 0,022 mmol), Xantphos (43 mg, 0,074 mmol), e Cs_2CO_3 (242 mg, 0,74 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. Durante o passo de purificação final, o composto do título foi isolado como um atropisômero separado (1.ª fração, estereoquímica absoluta indeterminada). LCMS: TR = 2,044 min, MS(ES) 726,3 (M+H).

Exemplo 160

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1*H*-

pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1,7-dimetil-1*H*-indol-5-carboxílico

[0320]O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 109 Passo A e B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2*H*)-ona e 3-bromo-1,7-dimetil-1*H*-indol-5-carboxilato de etila. MS(ES) 712,2 (M+H).

Exemplo 161

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1,7-dimetil-1*H*-indol-5-carboxílico

[0321]O composto do título (25 mg, 74%) foi preparado de acordo com os procedimentos descrito no Exemplo 137 Passo A e B usando (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1,7-dimetil-1*H*-indol-5-carboxilato de etila (34 mg, 0,046 mmol) e (1-metilpiperidin-4-il)metanol (30 mg, 0,23 mmol). LCMS: TR = 1,767 min, MS(ES) 823,3 (M+H).

Exemplo 162

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1,5-dimetil-1*H*-indol-3-carboxílico (estereoisômero B separado)

[0322]O composto do título foi isolado em conjunto com o Exemplo 159 como um atropisômero separado (2.ª fração, estereoquímica absoluta indeterminada). LCMS: TR = 2,074 min, MS(ES) 726,3 (M+H).

Exemplo 163

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-

indazol-5-carboxílico

[0323]O composto do título (20 mg, 56%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 3-bromo-1-metil-1*H*-indazol-5-carboxilato de metila (17 mg, 0,06 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1 mg, 0,001 mmol), Xantphos (2 mg, 0,003 mmol), e Cs_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,994 min, MS(ES) 713,2 (M+H).

Exemplo 164

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-etil-1*H*-indol-5-carboxílico

Passo A. Preparação de 3-bromo-1-etil-1*H*-indol-5-carboxilato de etila

[0324]O composto do título (51 mg, 61%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral F usando ácido 1*H*-indol-5-carboxílico (46 mg, 0,28 mmol), NBS (51 mg, 0,28 mmol), NaH (25 mg, 0,62 mmol) e EtI (53 µL, 0,62 mmol). LCMS: TR = 1,756 min, MS(ES) 296,1 (M+H).

Passo B. Exemplo 164

[0325]O composto do título (34 mg, 94%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 3-bromo-1-etil-1*H*-indol-5-carboxilato de etila (15 mg, 0,06 mmol), CuI (5 mg, 0,025 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 µL, 0,05 mmol), e K_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,155 min, MS(ES) 726,3 (M+H).

Exemplo 165

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-

(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-carboxílico

[0326]O composto do título (27 mg, 76%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 3-bromo-1-metil-1*H*-indazol-7-carboxilato de metila (15 mg, 0,06 mmol), CuI (5 mg, 0,025 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 µL, 0,05 mmol), e K_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,058 min, MS(ES) 713,2 (M+H).

Exemplo 166

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-isopropil-1*H*-indol-5-carboxílico

Passo A. Preparação de 3-bromo-1-isopropil-1*H*-indol-5-carboxilato de isopropila

[0327]O composto do título (28 mg, 30%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral F usando ácido 1*H*-indol-5-carboxílico (46 mg, 0,28 mmol), NBS (51 mg, 0,28 mmol), NaH (25 mg, 0,62 mmol) e 2-iodopropano (61 µL, 0,62 mmol). LCMS: TR = 1,765 min, MS(ES) 324,2 (M+H).

Passo B. Exemplo 166

[0328]O composto do título (13 mg, 37%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 3-bromo-1-isopropil-1*H*-indol-5-carboxilato de isopropila (15 mg, 0,06 mmol), CuI (5 mg, 0,025 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 µL, 0,05 mmol), e K_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,087 min, MS(ES)

740,2 (M+H).

Exemplo 167

Ácido (*R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridino-6-carboxílico

[0329]O composto do título (rendimento de 87%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona e 4-bromo-1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridino-6-carboxilato de metila seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. MS(ES) 713,3 (M+H); ^{1}H RMN (DMSO, 400Mhz) δ (ppm) 7,83 (d, J = 4,8Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,75 (d, J = 3,2Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,8Hz, 1H), 6,70 (m, 2H), 6,44 (dd, J = 8,4,3,2Hz, 1H), 4,71-4,64 (m, 1H), 4,20-4,10 (m, 2H), 3,99-3,95 (m, 2H), 3,89 (m, 3H), 3,73 (m, 3H), 3,33-3,20 (m, 2H), 2,23 (m, 6H), 2,09 (m, 1,5H), 2,09-2,03 (m, 2H), 2,00 (m, 1,5H), 1,98 (m, 1,5H), 1,89 (m, 1,5H), 1,00 (dd, J = 6,4,3,6Hz, 3H).

Exemplo 168

Ácido 7-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-1-metil-indol-3-carboxílico

[0330]O composto do título (3,8 mg, 12%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (25 mg, 0,046 mmol), 7-bromo-1-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de metila (20 mg, 0,075 mmol), CuI (5 mg, 0,026 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 mg, 0,056 mmol), e K_2CO_3 (20 mg, 0,14 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,056 min, MS(ES) 710,1 (M+H); ^{1}H RMN (500Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 9,12 (m, 1H), 8,25 (d, J = 7,9Hz,

0,7H), 8,21 (d, J = 7,9Hz, 0,3H), 7,79 (m, 0,7H), 7,77 (m, 1,3H), 7,36 (d, J = 8,9Hz, 1,3H), 7,32 (d, J = 7,8Hz, 0,7H), 7,05 (d, J = 7,6Hz, 1,3H), 7,00 (d, J = 7,6Hz, 0,7H), 6,62 (m, 1,3H), 6,57 (m, 0,7H), 4,16 (dd, J = 13,5,3,5Hz, 1H), 4,08 – 3,96 (m, 2H), 3,93 (m, 1H), 3,84-3,71 (m, 3H) 3,54 (dd, J = 23,0,13,2Hz, 1H), 3,37 (dq, J = 14,4,7,2Hz, 2H), 2,44 (m, 3H), 2,34-2,28 (m, 6H), 2,26 (m, 3H), 2,23-2,16 (m, 2H), 1,30 (d, J = 6,5Hz, 2H), 1,19 (d, J = 6,5Hz, 1H).

Exemplo 169

Ácido (*R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridino-2-carboxílico

[0331]O composto do título (rendimento de 90%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona e 4-bromo-1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridino-2-carboxilato de metila seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. MS(ES) 713,3 (M+H); ^{1}H RMN (DMSO, 400Mhz) δ (ppm) 8,47 (d, J = 4,8Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,15 (d, J = 5,2Hz, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,70 (m, 2H), 4,68-4,63 (m, 1H), 4,18-4,09 (m, 2H), 4,06 (m, 3H), 4,02-3,95 (m, 2H), 3,76 (m, 3H), 3,37-3,16 (m, 2H), 2,25 (m, 3H), 2,22 (m, 6H), 2,06 (m, 1,5H), 2,03-1,99 (m, 2H), 1,98 (m, 1,5H), 1,89 (m, 1,5H), 0,99 (d, J = 6,4Hz, 3H).

Exemplo 170

Ácido 2-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-1-metil-indol-4-carboxílico

Passo A. Preparação de 2-bromo-1*H*-indol-4-carboxilato de metila

[0332]A uma solução de 2-oxoindolino-4-carboxilato de metila (100 mg, 0,523 mmol) em DCE (5 mL) foram adicionados $POBr_3$ (880 mg, 3,05 mmol) e imidazol (140

mg, 2,06 mmol). A reação foi aquecida até 80 °C e agitada por 16 h. A reação foi esfriada até à t.a., extinta com H_2O (20 mL) e extraída com DCM (3 x 20 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre $MgSO_4$, filtrados e concentrados em vácuo. A mistura de reação em bruto foi purificada por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-100%) para render o composto do título (27 mg, 20%).

Passo B. Preparação de 2-bromo-1-metil-1*H*-indol-4-carboxilato de metila

[0333]O composto do título (21 mg, 75%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral F usando 2-bromo-1*H*-indol-4-carboxilato de metila, NaH (6 mg, 0,25 mmol) e MeI (30 mg, 0,211 mmol).

Passo C. Exemplo 170

[0334]O composto do título (9,7 mg, 29%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (25 mg, 0,046 mmol), 2-bromo-1-metil-1*H*-indol-4-carboxilato de metila (20 mg, 0,075 mmol), CuI (5 mg, 0,026 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 mg, 0,056 mmol), e K_2CO_3 (20 mg, 0,14 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,116 min, MS(ES) 712,1 (M+H); ^{1}H RMN (600Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 7,84 (dt, J = 7,7,1,4Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,6,5,8Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,4Hz, 1H), 7,22 – 7,14 (m, 2H), 6,88 (m, 1H), 6,46 (d, J = 1,5Hz, 2H), 4,29-4,09 (m, 2H), 3,87-3,83 (m, 2H), 3,79 (m, 3H), 3,52 (m, 1,5H), 3,51 (m, 1,5H), 3,47 – 3,37 (m, 1H), 3,27 (dtd, J = 12,5,7,3,5,0Hz, 1H), 3,19 (dt, J = 13,6,7,4Hz, 1H), 2,17 (m, 6H), 2,10 (m, 1,5H), 2,09 (m, 1,5H), 2,05-2,02 (m, 2H), 1,93 (m, 1,5H), 1,91 (m, 1,5H), 1,07 (s l, 1,5H), 1,03 (s l, 1,5H).

Exemplo 171

Ácido (*R*)-5-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-

indol-3-carboxílico

[0335]O composto do título (30 mg, 84%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 5-bromo-1-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de metila (16 mg, 0,06 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1 mg, 0,001 mmol), Xantphos (2 mg, 0,003 mmol), e Cs_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,018 min, MS(ES) 712,2 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 8,10 (d, J = 0,9Hz, 1H), 7,94 (t, J = 2,1Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,23 (td, J = 8,9,2,1Hz, 1H), 6,74 (m, 2H), 4,49 (dd, J = 12,9,3,8Hz, 1H), 4,21 – 4,10 (m, 1H), 4,01 – 3,94 (m, 3H), 3,88 (m, 3H), 3,78 (m, 1,5H), 3,77 (m, 1,5H), 3,23 (h,*J* = 6,9Hz, 2H), 2,25 (m, 6H), 2,12 (m, 1,5H), 2,07 (q, J = 7,1,6,5Hz, 2H), 2,03 (m, 1,5H), 1,98 (m, 1,5H), 1,88 (m, 1,5H), 1,05 (dd, J = 6,5,3,8Hz, 3H).

Exemplo 172

Ácido (*R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)quinolino-6-carboxílico

[0336]O composto do título (26 mg, 73%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 4-bromoquinolino-6-carboxilato de metila (16 mg, 0,06 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1 mg, 0,001 mmol), Xantphos (2 mg, 0,003 mmol), e Cs_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,816 min, MS(ES) 710,2 (M+H).

Exemplo 173

Ácido 4-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-1-oxo-6-

(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-1-etil-indol-3-carboxílico

Passo A. Preparação de 4-bromo-1-etil-1*H*-indol-3-carboxilato de metila

[0337]A uma solução de ácido 4-bromo-1*H*-indol-3-carboxílico (700 mg, 2,92 mmol) em THF (20 mL) e MeOH (1 mL) foi adicionado trimetilsilildiazometano (solução a 2,0 M em Et_2O, 1,6 mL, 3,2 mmol) foi adicionado a 0 °C, e a mistura de reação foi agitada por 2 h e de seguida aquecida até à t.a. A reação foi extinta com AcOH, concentrada em vácuo, e o resíduo em bruto foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-100%) até dar ácido 4-bromo-1*H*-indol-3-carboxílico de metila (513 mg, rendimento de 69%). O composto do título (52 mg, 93%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral F usando ácido 4-bromo-1*H*-indol-3-carboxílico de metila (50 mg, 0,20 mmol), NaH (9 mg, 0,375 mmol) e EtBr (40 mg, 0,367 mmol).

Passo B. Exemplo 173

[0338]O composto do título (11,6 mg, 35%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (25 mg, 0,046 mmol), 4-bromo-1-etil-1*H*-indol-3-carboxilato de metila (20 mg, 0,071 mmol), CuI (5 mg, 0,026 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 mg, 0,056 mmol), e K_2CO_3 (20 mg, 0,14 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,996, 2,029 min, MS(ES) 726,1 (M+H).

Exemplo 174

Ácido 2-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-1-metil-indol-5-carboxílico

Passo A. Preparação de 2-bromo-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de metila

[0339]O composto do título (33 mg, 23%) foi preparado seguindo os

procedimentos descritos no Exemplo 170 Passo A usando 2-oxoindolino-5-carboxilato de metila (100 mg, 0,52 mmol), $POBr_3$ (400 mg, 1,4 mmol), imidazol (100 mg, 1,47 mmol), e no Passo B usando NaH (6 mg, 0,25 mmol) e MeI (30 mg, 0,21 mmol).

Passo B. Exemplo 174

[0340]O composto do título (8,9 mg, 27%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (25 mg, 0,046 mmol), 2-bromo-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (20 mg, 0,074 mmol), CuI (5 mg, 0,026 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 mg, 0,056 mmol), e K_2CO_3 (20 mg, 0,14 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,097 min, MS(ES) 712,2 (M+H); ^{1}H RMN (600Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 8,38 (m, 1H), 8,00 (ddd, J = 8,6,3,0,1,6Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,6,4,6Hz, 1H), 7,39 – 7,30 (m, 2H), 6,62 (m, 2H), 6,41 (d, J = 2,4Hz, 1H), 4,44-4,24 (m, 2H), 4,03-4,00 (m, 2H), 3,96 (m, 3H), 3,69 (m, 1,5H), 3,68 (s1,5H), 3,62 – 3,53 (m, 1H), 3,44 (dt, J = 14,1,7,3Hz, 1H), 3,35 (dt, J = 13,1,7,5Hz, 1H), 2,33 (d, J = 1,3Hz, 6H), 2,26 (m, 1,5H), 2,24 (m, 1,5H), 2,23-2,18 (m, 2H), 2,09 (m, 1,5H), 2,08 (m, 1,5H), 1,23 (d, J = 6,2Hz, 1,5H), 1,22 (d, J = 6,2Hz, 1,5H).

Exemplo 175

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indazol-4-carboxílico

[0341]O composto do título (9 mg, 25%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 3-bromo-1-metil-1*H*-indazol-4-carboxilato de metila (17 mg, 0,06 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1 mg, 0,001 mmol), Xantphos (2 mg, 0,003 mmol), e Cs_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o

Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,948 min, MS(ES) 713,2 (M+H).

Exemplo 176

Ácido 3-[8-cloro-11-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2-il]-1-metil-indol-6-carboxílico

[0342]O composto do título (5,4 mg, 20%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (20 mg, 0,037 mmol), 3-bromo-1-metil-1*H*-indol-6-carboxilato de metila (20 mg, 0,074 mmol), CuI (5 mg, 0,026 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 mg, 0,056 mmol), e K_2CO_3 (40 mg, 0,29 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,020 min, MS(ES) 710,2 (M+H).

Exemplo 177

Ácido 3-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-1-metil-indol-5-carboxílico

[0343]O composto do título (11,2 mg, 43%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (20 mg, 0,037 mmol), 3-bromo-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (20 mg, 0,074 mmol), CuI (5 mg, 0,026 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 mg, 0,056 mmol), e K_2CO_3 (40 mg, 0,29 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,018 min, MS(ES) 710,2 (M+H); ^{1}H RMN (500Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 9,16 (m, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,00 (d, J = 10,0Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,5Hz, 1H), 7,36 (d, J = 5,0Hz, 1H), 7,35 (d, J = 10,0Hz, 1H), 6,62 (m, 2H), 4,38 (dd, J = 13,1,3,7Hz, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,83 (m, 3H), 3,74 (m,

1H), 3,62 (d, J = 12,7Hz, 1H), 3,39 (m, 2H), 2,44 (m, 3H), 2,31 (m, 6H), 2,29 (m, 3H), 2,25-2,18 (m, 3H), 1,24 (d, J = 6,5Hz, 3H).

Exemplo 178

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de 7-bromo-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila

[0344]O composto do título (45 mg, 80%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral G usando 7-bromo-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (54 mg, 0,20 mmol), NaH (10 mg, 0,24 mmol) e MeI (15 µL, 0,24 mmol). LCMS: TR = 1,882 min, MS(ES) 282,1 (M+H).

Passo B. Exemplo 178

[0345]O composto do título (16 mg, 45%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 7-bromo-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (14 mg, 0,06 mmol), CuI (5 mg, 0,025 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 µL, 0,05 mmol), e K_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,059 min, MS(ES) 712,2 (M+H).

Exemplo 179

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indazol-4-carboxílico (estereoisômero separado, 2.º atropisômero a eluir)

[0346]O composto do título (configuração absoluta desconhecida, 6 mg, 17%) foi isolado a partir do Exemplo 175 usando HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN até 35-95% MeCN 0,1% TFA, gradiente de 10 min) como o segundo estereoisômero. LCMS: TR = 1,961 min, MS(ES) 713,2 (M+H).

Exemplo 180

Ácido 2-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-1-metil-indol-6-carboxílico

Passo A. Preparação de 2-bromo-1-metil-1*H*-indol-6-carboxilato de metila

[0347]O composto do título (74 mg, 53%) foi preparado seguindo os procedimentos descritos no Exemplo 170, Passo A usando 2-oxoindolino-6-carboxilato de metila (100 mg, 0,52 mmol), $POBr_3$ (400 mg, 1,39 mmol), e imidazol (100 mg, 1,47 mmol) e no Passo B usando NaH (15 mg, 0,63 mmol) e MeI (60 mg, 0,42 mmol).

Passo B. Exemplo 180

[0348]O composto do título (11,9 mg, 36%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (25 mg, 0,046 mmol), 2-bromo-1-metil-1*H*-indol-6-carboxilato de metila (20 mg, 0,074 mmol), CuI (5 mg, 0,026 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 mg, 0,056 mmol), e K_2CO_3 (20 mg, 0,14 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,096 min, MS(ES) 712,2 (M+H); ^{1}H RMN (600Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 7,96 (d, J = 3,0Hz, 1H), 7,66 (dt, J = 8,3,1,8Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,6,4,6Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,3,1,5Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,6,6,0Hz, 1H), 6,42 (d, J = 2,2Hz, 2H), 6,16 (m, 1H), 4,28 – 4,02 (m, 2H), 3,90 – 3,78 (m, 2H), 3,74 (m, 3H), 3,51 (m, 1,5H), 3,50 (m, 1,5H), 3,41-3,31 (m, 1H), 3,29 – 3,22 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,13 (m, 6H), 2,05 (m, 1,5H), 2,03 (m, 1,5H), 2,02 – 1,97 (m, 2H), 1,88 (d, J = 6,2Hz, 3H), 1,03 (d, J = 3,9Hz, 1,5H), 0,97 (d, J = 5,6Hz, 1,5H).

Exemplo 181

Ácido 4-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-1-(2-metoxietil)indol-3-

carboxílico

Passo A. Preparação de 4-bromo-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-3-carboxilato de metila

[0349]O composto do título (58 mg, 94%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 173, Passo A usando 4-bromo-1*H*-indol-3-carboxilato de metila (50 mg, 0,20 mmol), NaH (9 mg, 0,38 mmol), e 1-bromo-2-metoxietano (50 mg, 0,36 mmol).

Passo B. Exemplo 181

[0350]O composto do título (13,7mg, 39%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (25 mg, 0,046 mmol), 4-bromo-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-3-carboxilato de metila (25 mg, 0,080 mmol), CuI (5 mg, 0,026 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 mg, 0,056 mmol), e K_2CO_3 (20 mg, 0,14 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,956, 1,908 min, MS(ES) 756,1 (M+H).

Exemplo 182

Ácido 4-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-1-metil-indol-3-carboxílico

Passo A. Preparação de 4-bromo-1-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de metila

[0351]O composto do título (51 mg, rendimento de 97%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 173 Passo A usando 4-bromo-1*H*-indol-3-carboxilato de metila (50 mg, 0,20 mmol), NaH (9 mg, 0,38 mmol), e MeI (50 mg, 0,35 mmol).

Passo B. Exemplo 182

[0352]O composto do título (11 mg, 34%) foi preparado seguindo o

Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (25 mg, 0,046 mmol), 4-bromo-1-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de metila (20 mg, 0,074 mmol), CuI (5 mg, 0,026 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 mg, 0,056 mmol), e K_2CO_3 (20 mg, 0,14 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,952, 1,988 min, MS(ES) 712,00 (M+H).

Exemplo 183

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1,5-dimetil-1*H*-indol-3-carboxílico

[0353]O composto do título foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2*H*)-ona e 7-bromo-1,5-dimetil-1H-indol-3-carboxilato de metila seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. MS(ES) 726,3 (M+H).

Exemplo 184

Ácido (*R*)-5-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)quinolino-2-carboxílico

[0354]O composto do título foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona e 5-bromoquinolino-2-carboxilato de metila seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. MS(ES) 710,2 (M+H); ^{1}H RMN (MeOD,400Mhz) δ (ppm) 8,56 (d, J = 8,4Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,8Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 7,6,1,2Hz, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,79 (d, J = 7,6Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,6Hz, 1H), 6,70 (m, 2H),

4,33-4,29 (m, 1H), 3,97 (t, J = 6,0Hz, 2H), 3,85 (m, 3H), 3,72-3,62 (m, 2H), 3,51-3,31 (m, 2H), 2,28 (m, 6H), 2,24 (m, 1,5H), 2,22-2,15 (m, 2H), 2,17 (m, 1,5H), 2,09 (m, 1,5H), 2,09 (m, 1,5H), 2,02 (m, 1,5H), 1,31 (m, 3H).

Exemplo 185

Ácido (*R*)-6-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-2-naftóico

[0355]O composto do título (28 mg, 79%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 6-bromo-2-naftoato de metila (16 mg, 0,06 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1 mg, 0,001 mmol), Xantphos (2 mg, 0,003 mmol), e Cs_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,120 min, MS(ES) 709,0 (M+H).

Exemplo 186

Ácido (*R*)-5-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-2-naftóico (estereoisômero separado, 1.º atropisômero a eluir)

[0356]O composto do título foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 5-bromo-2-naftoato de metila (16 mg, 0,06 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1 mg, 0,001 mmol), Xantphos (2 mg, 0,003 mmol), e Cs_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D e purificado por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN até 35-95% MeCN 0,1% TFA) para render o composto do título como o primeiro estereoisômero a eluir (configuração absoluta desconhecida). LCMS: TR = 2,047 min, MS(ES) 709,0 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, $CDCl_3$) δ 8,84 – 8,65 (m, 1H), 8,16 – 7,94 (m, 2H), 7,86 – 7,67 (m,

2H), 7,68 – 7,56 (m, 1H), 7,49 (td, J = 21,2,7,8Hz, 1H), 7,37 – 7,31 (m, 1H), 6,71 – 6,49 (m, 2H), 4,50 (qd, J = 12,8,4,0Hz, 1H), 4,42 – 4,20 (m, 1H), 4,07 – 3,96 (m, 2H), 3,93 (m, 0,75H), 3,92 (m, 1,5H), 3,91 (m, 0,75H), 3,54 – 3,35 (m, 3H), 2,32 (m, 6H), 2,29-2,24 (m, 2H), 2,21 (m, 0,75H), 2,20 (m, 1,5H), 2,19 (m, 0,75H), 2,11 (m, 0,75H), 2,10 (m, 0,75H), 2,09 (m, 1,5H), 1,40 – 1,21 (m, 3H).

Exemplo 187

Ácido (*R*)-5-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-2-naftóico (estereoisômero separado, 2.º atropisômero a eluir)

[0357]O composto do título foi isolado em conjunto com o Exemplo 186 como o segundo estereoisômero a eluir (configuração absoluta desconhecida). MS(ES) 709,0 (M+H).

Exemplo 188

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-naftóico

[0358]O composto do título (29 mg, 82%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 3-bromo-1-naftoato de metila (16 mg, 0,06 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1 mg, 0,001 mmol), Xantphos (2 mg, 0,003 mmol), e Cs_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,123 e 2,140 min, MS(ES) 709,0 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 8,84 (dd, J = 8,1,1,8Hz, 1H), 8,25 (t, J = 1,9Hz, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,05 – 7,94 (m, 1H), 7,77 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,71 – 7,56 (m, 1H), 7,31 (d, J = 8,5Hz, 1H), 7,11 (m, 0,5H), 6,98 (m, 0,5H), 6,74 (m, 2H), 4,68 – 4,48 (m, 1H), 4,27 – 4,13 (m, 1H), 4,08 – 3,92 (m, 2H), 3,79 (m, 3H), 3,29 (ddt, J = 41,8,13,5,6,4Hz, 3H), 2,24 (m, 6H), 2,13 (m, 1,5H), 2,09 (m, 1,5H), 2,08 – 2,03 (m, 2H), 2,00 (m, 1,5H), 1,90 (m, 1,5H), 1,05 (dd, J = 6,5,1,6Hz,

3H).

Exemplo 189

Ácido (*R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-naftóico

[0359]O composto do título (21 mg, 59%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 4-bromo-1-naftoato de metila (16 mg, 0,06 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1 mg, 0,001 mmol), Xantphos (2 mg, 0,003 mmol), e Cs_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,091 min, MS(ES) 709,0 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 8,91 (dd, J = 8,9,3,3Hz, 1H), 8,27 – 8,12 (m, 1H), 7,92 (t, J = 9,3Hz, 1H), 7,82 – 7,76 (m, 1H), 7,75 – 7,47 (m, 3H), 7,40 – 7,27 (m, 1H), 6,70 (d, J = 4,6Hz, 2H), 4,77 – 4,52 (m, 1H), 4,36 – 4,09 (m, 1H), 4,04 – 3,86 (m, 2H), 3,78 (m, 1,5H), 3,75 (m, 1,5H), 3,67 – 3,54 (m, 2H), 3,26 – 3,10 (m, 1H), 2,24 (m, 6H), 2,14 (m, 1,5H), 2,12 – 2,06 (m, 2H), 2,05 (m, 1,5H), 2,01 (m, 1,5H), 1,92 (m, 1,5H), 1,24 – 1,08 (m, 3H).

Exemplo 190

Ácido (*R*)-1-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-2-naftóico

[0360]O composto do título (18 mg, 51%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 1-bromo-2-naftoato de metila (16 mg, 0,06 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1 mg, 0,001 mmol), Xantphos (2 mg, 0,003 mmol), e Cs_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,065 e 2,092 min, MS(ES) 709,0 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 8,20 – 8,05 (m, 2,5H), 8,01 (dd, J = 8,7,2,1Hz, 1H), 7,91 – 7,85 (m, 0,5), 7,78 (dd, J =

8,6,2,7Hz, 1H), 7,74 – 7,60 (m, 1,5H), 7,58 (d, J = 7,6Hz, 0,5H), 7,33 (dd, J = 8,6,2,1Hz, 1H), 6,70 (d, J = 4,8Hz, 2H), 4,40 (dq, J = 10,5,6,2,5,2Hz, 1H), 4,29 – 4,14 (m, 1H), 3,95 (t, J = 6,5Hz, 2H), 3,78 (m, 1,5H), 3,75 (m, 1,5H), 3,30 – 3,14 (m, 3H), 2,22 (m, 6H), 2,16 (m, 1H), 2,13 (m, 0,5H), 2,10 (m, 0,5H), 2,07 (m, 1H), 2,05 (m, 0,5H), 2,04 – 1,98 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,92 (m, 0,5H), 1,87 (m, 1H), 1,32 – 1,10 (m, 3H).

Exemplo 191

Ácido (*R*)-8-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-naftóico

[0361]O composto do título (7 mg, 20%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 8-bromo-1-naftoato de metila (16 mg, 0,06 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1 mg, 0,001 mmol), Xantphos (2 mg, 0,003 mmol), e Cs_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,012 min, MS(ES) 709,0 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 8,13 (dd, J = 7,5,2,1Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 8,3,1,2Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,68 (t, J = 7,8Hz, 1H), 7,63 – 7,53 (m, 2H), 7,52 – 7,42 (m, 1H), 7,30 (d, J = 8,6Hz, 1H), 6,75 (m, 2H), 4,49 (dd, J = 13,8,3,9Hz, 1H), 4,29 – 4,10 (m, 1H), 3,95 (q, J = 6,4Hz, 2H), 3,80 (m, 1,5H), 3,78 (m, 1,5H), 3,26 – 3,04 (m, 3H), 2,24 (m, 6H), 2,13 (m, 1,5H), 2,11 – 2,04 (m, 2H), 2,03 (m, 1,5H), 2,00 (m, 1,5H), 1,91 (m, 1,5H), 1,17 (d, J = 6,5Hz, 3H).

Exemplo 192

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

[0362]O composto do título (11 mg, 30%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-

a]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 7-bromo-4-metoxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (18 mg, 0,06 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1 mg, 0,001 mmol), Xantphos (2 mg, 0,003 mmol), e Cs_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,094 min, MS(ES) 742,0 (M+H).

Exemplo 193

(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-2-[1-metil-5-(trifluorometil)indol-3-il]-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona (estereoisômero separado, 2.º atropisômero a eluir)

Passo A. Preparação de 3-bromo-1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol

[0363]O composto do título (61 mg, 51%) foi preparado seguindo o Procedimento geral F usando 5-(trifluorometil)-1*H*-indol (80 mg, 0,43 mmol), NBS (100 mg, 0,561 mmol), NaH (18 mg, 0,75 mmol), e MeI (90 mg, 0,63 mmol).

Passo B. Exemplo 193

[0364]O composto do título (7,6 mg, 29%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (20 mg, 0,037 mmol), 3-bromo-1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-indol (20 mg, 0,072 mmol), CuI (5 mg, 0,026 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 mg, 0,056 mmol), e K_2CO_3 (20 mg, 0,14 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. O composto do título foi separado usando HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN desde 30-90% CH_3CN, 0,1% TFA) durante o passo final de purificação para dar como um atropisômero separado (2.ª fração, estereoquímica absoluta indeterminada). LCMS: TR = 2,293. min, MS(ES) 736,0 (M+H).

Exemplo 194

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)benzofuran-2-

carboxílico

[0365]O composto do título (19 mg, 54%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 7-bromobenzofuran-2-carboxilato de metila (13 mg, 0,06 mmol), CuI (5 mg, 0,025 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 µL, 0,05 mmol), e K_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,103 min, MS(ES) 699,0 (M+H).

Exemplo 195

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(3-oxo-2,3-di-hidro-1*H*-inden-4-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

[0366]O composto do título (8 mg, 24%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 7-bromo-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-ona (11 mg, 0,06 mmol), CuI (5 mg, 0,025 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 µL, 0,05 mmol), e K_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,069 min, MS(ES) 669,1 (M+H).

Exemplo 196

Ácido (*R*)-5-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)benzofuran-2-carboxílico

[0367]O composto do título (29 mg, 83%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 5-bromobenzofuran-2-carboxilato de metila (14

mg, 0,06 mmol), CuI (5 mg, 0,025 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 µL, 0,05 mmol), e K_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,130 min, MS(ES) 699,0 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 7,76 (d, J = 2,2Hz, 2H), 7,74 (d, J = 2,5Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,0Hz, 1H), 7,49 (ddd, J = 8,9,3,6,2,2Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,6Hz, 1H), 6,73 (m, 2H), 4,47 (d, J = 11,4Hz, 2H), 4,19 – 4,11 (m, 1H), 3,99 (m, 3H), 3,78 (m, 1,5H), 3,77 (m, 1,5H), 3,74 – 3,61 (m, 2H), 3,22 (dt, J = 13,4,7,4Hz, 2H), 2,26 (m, 6H), 2,12 (m, 1,5H), 2,08 (d, J = 13,1Hz, 2H), 2,03 (m, 1,5H), 1,97 (m, 1,5H), 1,88 (m, 1,5H), 1,04 (d, J = 6,4Hz, 3H).

Exemplo 197

Ácido (*R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-isopropil-1*H*-indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de 4-bromo-1-isopropil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[0368]O composto do título (35 mg, 59%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral G usando 4-bromo-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (51 mg, 0,20 mmol), NaH (10 mg, 0,24 mmol) e 2-iodopropano (15 µL, 0,44 mmol). LCMS: TR = 1,901 min, MS(ES) 296,0 (M+H).

[0369]Passo B. Exemplo 197

[0370]O composto do título (21 mg, 57%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 4-bromo-1-isopropil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (15 mg, 0,06 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1 mg, 0,001 mmol), Xantphos (2 mg, 0,003 mmol), e Cs_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,192 e 1,257 min, MS(ES) 740,1 (M+H).

Exemplo 198

Ácido (*R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de 4-bromo-1-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[0371]O composto do título (53 mg, 75%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral G usando 4-bromo-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (51 mg, 0,20 mmol), NaH (10 mg, 0,24 mmol) e 4-(bromometil)tetra-hidro-2*H*-piran (32 µL, 0,24 mmol). LCMS: TR = 1,776 min, MS(ES) 352,0 (M+H).

Passo B. Exemplo 198

[0372]O composto do título (31 mg, 78%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 4-bromo-1-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (21 mg, 0,06 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1 mg, 0,001 mmol), Xantphos (2 mg, 0,003 mmol), e Cs_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento D. LCMS: TR = 2,079 min, MS(ES) 796,0 (M+H).

Exemplo 199

(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-2-[1-metil-6-(trifluorometil)indol-3-il]-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona (estereoisômero separado, 2.º atropisômero a eluir)

Passo A. Preparação de 3-bromo-1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol

[0373]O composto do título (115 mg, 38%) foi preparado seguindo o Procedimento geral F usando 6-(trifluorometil)-1*H*-indol (200 mg, 1,08 mmol), NBS (240 mg, 1,35 mmol), NaH (70 mg, 2,92 mmol), e MeI (220 mg, 1,55 mmol).

Passo B. Exemplo 199

[0374]O composto do título (7,4 mg, 28%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (20 mg, 0,037 mmol), 3-bromo-1-metil-6-(trifluorometil)-1*H*-indol (20 mg, 0,072 mmol), CuI (5 mg, 0,026 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 mg, 0,056 mmol), e K_2CO_3 (20 mg, 0,14 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. O composto do título foi separado usando HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN desde 30-90% CH_3CN, 0,1% TFA) durante o passo de purificação final para dar como um atropisômero separado (2.ª fração, estereoquímica absoluta indeterminada). LCMS: TR = 2,312 min, MS(ES) 736,0 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 7,74 (dd, J = 8,6,3,5Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,41 – 7,34 (m, 1H), 7,34 – 7,28 (m, 2H), 6,61 (m, 2H), 4,41 (d, J = 11,9Hz, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,05 (m, 3H), 4,00 (tt, J = 6,2,3,1Hz, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,64 (d, J = 12,6Hz, 1H), 3,39 (m, 2H), 2,31 (d, J = 2,0Hz, 6H), 2,27 (m, 3H), 2,22 (m, 5H), 1,23 (d, J = 5,5Hz, 1H), 1,19 (d, J = 5,5Hz, 2H).

Exemplo 200

(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-2-[1-metil-5-(trifluorometil)indol-3-il]-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona (estereoisômero separado, 1.º atropisômero a eluir)

[0375]O composto do título (6,9 mg, 26%) foi separado como o 1.º atropisômero a eluir com o Exemplo 193. LCMS: TR = 2,267 min, MS(ES) 736,0 (M+H).

Exemplo 201

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1,5-dimetil-1*H*-indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de 7-bromo-1,5-dimetil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[0376]O composto do título (24 mg, 43%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral G usando ácido 7-bromo-5-metil-1*H*-indol-2-carboxílico (51 mg, 0,20 mmol), NaH (16 mg, 0,40 mmol) e MeI (26 µL, 0,40 mmol). LCMS: TR = 1,761 min, MS(ES) 282,1 (M+H).

Passo B. Exemplo 201

[0377]O composto do título (22 mg, 61%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 7-bromo-1,5-dimetil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (17 mg, 0,06 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1 mg, 0,001 mmol), Xantphos (2 mg, 0,003 mmol), e Cs_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,163 min, MS(ES) 726,1 (M+H).

Exemplo 202

(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-2-[1-metil-6-(trifluorometil)indol-3-il]-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona (estereoisômero separado, 1.º atropisômero a eluir)

[0378]O composto do título (6,5 mg, 24%) foi separado como o 1.º atropisômero a eluir com o Exemplo 199. LCMS: TR = 2,285 min, MS(ES) 736,0 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 7,75 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,64 (d, J = 9,1Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,3Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,8,3,8Hz, 2H), 6,61 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,09 (m, 4H), 4,03 – 3,93 (m, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,52 – 3,27 (m, 2H), 2,35 (m, 3H), 2,32 (m, 6H), 2,23-2,11 (m, 5H), 1,26 (m, 3H).

Exemplo 203

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-oxo-2,3-di-hidro-1*H*-inden-4-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-

1(2*H*)-ona

[0379]O composto do título (24 mg, 72%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 4-bromo-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-ona (11 mg, 0,06 mmol), CuI (5 mg, 0,025 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 µL, 0,05 mmol), e K_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,104 min, MS(ES) 669,1 (M+H).

Exemplo 204

(*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (estereoisômero separado, 1.º atropisômero a eluir)

[0380]O composto do título (12 mg, 33%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 3-bromo-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (16 mg, 0,06 mmol), CuI (5 mg, 0,025 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 µL, 0,05 mmol), e K_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol). O composto do título foi isolado como o primeiro estereoisômero a eluir a partir de HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN até 35-95% MeCN 0,1% TFA). LCMS: TR = 2,146 min, MS(ES) 726,1 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, $CDCl_3$) δ 8,29 (dd, J = 1,6,0,6Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,7,1,6Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,8,0,7Hz, 1H), 7,34 – 7,30 (m, 2H), 6,64 (m, 2H), 4,47 (dd, J = 12,6,3,8Hz, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,02 (t, J = 6,3Hz, 2H), 3,96 (m, 3H), 3,92 (m, 3H), 3,85 (m, 3H), 3,71 (dd, J = 12,5,1,7Hz, 1H), 3,41 (ddt, J = 37,4,13,2,7,4Hz, 2H), 2,33 (m, 6H), 2,26 (m, 3H), 2,25 – 2,17 (m, 2H), 2,09 (m, 3H), 1,27 (d, J = 6,5Hz, 3H).

Exemplo 205

(*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de metila

[0381]O composto do título (26 mg, 36%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (54 mg, 0,1 mmol), 7-bromo-1-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de metila (32 mg, 0,12 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (2 mg, 0,002 mmol), Xantphos (3,5 mg, 0,006 mmol), e Cs_2CO_3 (49 mg, 0,15 mmol). LCMS: TR = 2,162 e 2,193 min, MS(ES) 726,3 (M+H).

Exemplo 206

(*R*)-3-(7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-6-carbonitrila

[0382]O composto do título (34 mg, 98%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 3-bromo-1-metil-1*H*-indol-6-carbonitrila (14 mg, 0,06 mmol), CuI (5 mg, 0,025 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 µL, 0,05 mmol), e K_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol). LCMS: TR = 2,165 min, MS(ES) 693,1 (M+H).

Exemplo 207

(*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (estereoisômero separado, 2.º atropisômero a eluir)

[0383]O composto do título (10 mg, 27%) foi isolado como o segundo estereoisômero a eluir em conjunto com o Exemplo 204 a partir de HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN até 35-95% MeCN 0,1%

TFA). LCMS: TR = 2,167 min, MS(ES) 726,1 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, $CDCl_3$) δ 8,29 (d, J = 1,5Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,7,1,6Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,7Hz, 1H), 7,33 – 7,28 (m, 2H), 6,64 (m, 2H), 4,43 (dd, J = 12,8,3,8Hz, 1H), 4,34 – 4,24 (m, 1H), 4,02 (tt, J = 6,2,3,3Hz, 2H), 3,94 (m, 3H), 3,92 (m, 3H), 3,85 (m, 3H), 3,70 (dd, J = 12,8,1,6Hz, 1H), 3,54 – 3,23 (m, 2H), 2,33 (m, 6H), 2,24 (m, 3H), 2,23 – 2,15 (m, 2H), 2,09 (m, 3H), 1,24 (d, J = 6,5Hz, 3H).

Exemplo 208

(*R*)-3-(7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carbonitrila

[0384]O composto do título (33 mg, 95%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 3-bromo-1-metil-1*H*-indol-5-carbonitrila (14 mg, 0,06 mmol), CuI (5 mg, 0,025 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 µL, 0,05 mmol), e K_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol). LCMS: TR = 1,214 min, MS(ES) 693,0 (M+H).

Exemplo 209

(*R*)-3-(7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-7-carbonitrila

[0385]O composto do título (26 mg, 75%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 3-bromo-1-metil-1*H*-indol-7-carbonitrila (14 mg, 0,06 mmol), CuI (5 mg, 0,025 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 µL, 0,05 mmol), e K_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol). MS(ES) 693,2 (M+H).

Exemplo 210

Ácido 4-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-1-metil-indol-2-carboxílico

[0386]O composto do título (2 mg, 8%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando ((*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona (20 mg, 0,037 mmol), 4-bromo-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (20 mg, 0,074 mmol), CuI (5 mg, 0,026 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 mg, 0,056 mmol), e K_2CO_3 (20 mg, 0,14 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,071 min, MS(ES) 710,1 (M+H).

Exemplo 211

Ácido 4-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-1-metil-2-(trifluorometil)indol-6-carboxílico

Passo A. Preparação de 4-bromo-1-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-6-carboxilato de metila

[0387]A mistura de 4-bromo-1*H*-indol-6-carboxilato de metila (125 mg, 0,49 mmol), 1-(trifluorometil)-1λ^3-benzo[*d*][1,2]iodaoxol-3(1*H*)-ona (100 mg, 0,54 mmol), e acetato de cobre (I) (5 mg, 0,04 mmol) foi dissolvida em MeOH (5 mL). A mistura de reação foi purgada com Ar por 5 min, selada, e agitada à t.a. por 4 h. A reação foi, de seguida, aquecida até 40 °C por 36 h. A reação foi esfriada até à t.a., diluída com DCM/H_2O (20 mL, 1:1), as camadas separadas, e a camada aquosa foi extraída com DCM (2 x 10 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre $MgSO_4$, filtrados e concentrados em vácuo. A mistura de reação em bruto foi purificada por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-100%) para render 4-bromo-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-6-carboxilato de metila (44 mg, rendimento de

28%). O produto resultante foi metilado seguindo o procedimento de Acoplamento geral Gusando NaH (6 mg, 0,25 mmol) e MeI (40 mg, 0,28 mmol) para render o composto do título (28 mg, 61% dois passos).

Passo B. Exemplo 211

[0388]O composto do título (3 mg, 8%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (25 mg, 0,046 mmol), 4-bromo-1-metil-2-(trifluorometil)-1*H*-indol-6-carboxilato de metila (28 mg, 0,083 mmol), CuI (5 mg, 0,026 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 mg, 0,056 mmol), e K_2CO_3 (20 mg, 0,14 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,187 min, MS(ES) 780,0 (M+H).

Exemplo 212

Ácido (*S*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1H-indol-5-carboxílico

[0389]O composto do título (rendimento de 8%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*S*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona e 3-bromo-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de metila seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. MS(ES) 712,2 (M+H).

Exemplo 213

Ácido 5-[8-cloro-11-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2-il]naftaleno-2-carboxílico

[0390]O composto do título (4,8 mg, 18%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-

[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (20 mg, 0,037 mmol), 5-bromo-2-naftoato de metila (15 mg, 0,056 mmol), CuI (5 mg, 0,026 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 mg, 0,056 mmol), e K_2CO_3 (20 mg, 0,14 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,065 min, MS(ES) 707,0 (M+H).

Exemplo 214

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxílico (estereoisômero separado, 1.º atropisômero a eluir)

[0391]O composto do título foi isolado como um atropisômero separado (1.ª fração, estereoquímica absoluta indeterminada) a partir da mistura de atropisômeros. MS(ES) 712,2 (M+H).

Exemplo 215

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxílico (estereoisômero separado, 2.º atropisômero a eluir)

[0392]O composto do título foi isolado como um atropisômero separado (2.ª fração, estereoquímica absoluta indeterminada) a partir da mistura de atropisômeros. MS(ES) 712,2 (M+H).

Exemplo 216

(*P,R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

[0393]O composto do título foi separado da (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona diastereomérica usando HPLC de fase inversa. A estereoquímica absoluta foi determinada por estrutura de raios X de cristal único. $[\alpha]_d^{25}$ = -138,7.

Exemplo 217

(*M,R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-

1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

[0394]O composto do título foi separado da (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona diasteromérica usando HPLC de fase inversa em conjunto com o Exemplo 216. A estereoquímica absoluta foi determinada por estrutura de raios X de cristal único. $[\alpha]_d^{25}$ = -182,4.

Exemplo 218

Ácido 5-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]naftaleno-2-carboxílico

[0395]O composto do título (5,8 mg, 22%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (20 mg, 0,037 mmol), 5-bromo-2-naftoato de metila (15 mg, 0,057 mmol), CuI (5 mg, 0,026 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 mg, 0,056 mmol), e K_2CO_3 (20 mg, 0,14 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,037 min, MS(ES) 706,9 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 9,10 (m, 1H), 8,63 (d, J = 1,6Hz, 1H), 8,00 (dt, J = 8,9,1,1Hz, 1H), 7,89 (dt, J = 17,6,8,8Hz, 1,5H), 7,74 (dd, J = 8,6,2,1Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,8Hz, 0,5Hz), 7,52 (ddd, J = 13,5,8,3,7,3Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 7,3,1,2Hz, 0,5H), 7,34 (dd, J = 7,4,1,1Hz, 0,5H), 7,30 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,53 (m, 1H), 6,51 (m, 1H), 4,39 (dd, J = 26,2,11,3Hz, 1H), 3,92 (q, J = 5,9Hz, 2H), 3,70 (m, 1H), 3,32 (dtt, J = 27,9,13,5,7,1Hz, 3H), 2,43 (m, 1,5H), 2,42 (m, 1,5H), 2,27 (m, 3H), 2,23 (m, 3H), 2,22 (m, 3H), 2,13 (q, J = 6,9Hz, 2H), 1,23 (d, J = 6,8Hz, 1,5H), 1,21 (d, J = 6,8Hz, 1,5H).

Exemplo 219

Ácido 7-[8-cloro-11-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2-il]-1-metil-

indol-2-carboxílico

[0396]O composto do título (2,5 mg, 9%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (20 mg, 0,037 mmol), 7-bromo-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (15 mg, 0,053 mmol), CuI (5 mg, 0,026 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 mg, 0,056 mmol), e K_2CO_3 (20 mg, 0,14 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,039 min, MS(ES) 710,1 (M+H).

Exemplo 220

Ácido 4-[8-cloro-11-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2-il]quinolino-6-carboxílico

[0397]O composto do título (4,5 mg, 17%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (20 mg, 0,037 mmol), 4-bromoquinolino-6-carboxilato de metila (10 mg, 0,037 mmol), CuI (5 mg, 0,026 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 mg, 0,056 mmol), e K_2CO_3 (20 mg, 0,14 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,786 min, MS(ES) 708,0 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 9,19 (m, 1H), 9,11 (m, 1H), 8,65 (m, 1H), 8,41 (q, J = 8,8Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,32 (d, J = 4,5Hz, 1H), 6,62 (m, 2H), 4,11 – 3,96 (m, 4H), 3,90 (m, 2H), 3,22 (t, J = 7,4Hz, 2H), 2,36 (m, 6H), 2,30 (m, 6H), 2,24 (quint, J = 7,1,6,6Hz, 2H), 1,86 (s l, 2H).

Exemplo 221

3-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-1-metil-indol-5-carboxamida

[0398]O composto do título (5,2 mg, 52%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral E empregando ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico (10 mg, 0,014 mmol), HATU (10 mg, 0,026 mmol), DIPEA (10 mg, 0,078 mmol), e amônia a 7M em MeOH (0,05 mL, 0,35 mmol). LCMS: TR = 1,924 min, MS(ES) 711,0 (M+H).

Exemplo 222

(*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-6-(metilsulfonil)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 3-bromo-1-metil-6-(metilsulfonil)-1*H*-indol

[0399]A uma solução de 6-(metilsulfonil)-1*H*-indol (50 mg, 0,26 mmol) em DMF (3 mL) foi adicionado NaH (14 mg, 0,58 mmol) e agitada à t.a. por 30 min. MeI (70 mg, 0,49 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada à t.a. por 3 h, diluída em DCM (10 mL), extinta com H_2O (10 mL). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com DCM (2 x 10 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos e concentrados em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-100%) até dar 1-metil-6-(metilsulfonil)-1*H*-indol. O produto foi dissolvido em DMF (3 mL), esfriado até 0 °C, e NBS (60 mg, 0,34 mmol) foi adicionado. Depois de 30 min, a reação foi diluída em DCM (20 mL), lavada com $Na_2S_2O_3$ aquoso a 10%, seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O resíduo em bruto foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-100%) para render o composto do título (52 mg, 70%).

Passo B. Exemplo 222

[0400]O composto do título (18,3 mg, 65%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-

a]indol-1(2*H*)-ona (20 mg, 0,037 mmol), 3-bromo-1-metil-6-(metilsulfonil)-1*H*-indol (20 mg, 0,069 mmol), CuI (5 mg, 0,026 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 mg, 0,056 mmol), e K_2CO_3 (25 mg, 0,18 mmol). LCMS: TR = 2,015, 2,034 min, MS(ES) 745,9 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 8,04 (t, J = 1,0Hz, 1H), 7,75 – 7,60 (m, 3H), 7,39 (d, J = 6,0Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,0,4,0Hz, 1H), 6,62 (d, J = 1,6Hz, 2H), 4,42 (dt, J = 12,2,4,2Hz, 1H), 4,35-4,18 (m, 1H), 4,01 (td, J = 5,4,4,5,2,5Hz, 2H), 3,94 (m, 3H), 3,92 (m, 3H), 3,66 – 3,56 (m, 1H), 3,51 – 3,29 (m, 2H), 3,10 (m, 3H), 2,33 (m, 6H), 2,28 – 2,14 (m, 5H), 2,09 (m, 1,5H), 2,07 (m, 1,5H), 1,26 (d, J = 6,4Hz, 1,5H), 1,19 (d, J = 6,4Hz, 1,5H).

Exemplo 223

(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-2-(1-metil-5-nitro-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona

[0401]O composto do título (17,4 mg, 67%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (20 mg, 0,037 mmol), 3-bromo-1-metil-5-nitro-1*H*-indol (20 mg, 0,078 mmol), CuI (5 mg, 0,026 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 mg, 0,056 mmol), e K_2CO_3 (25 mg, 0,18 mmol). LCMS: TR = 2,136, 2,159 min, MS(ES) 712,9 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 8,50 (dd, J = 6,2,2,2Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 9,1,2,2Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,6,2,2Hz, 1H), 7,41 (d, J = 9,2Hz, 1H), 7,37 (m, 0,5H), 7,32 – 7,29 (m, 1,5H), 6,66 – 6,61 (m, 2H), 4,49-4,23 (m, 2H), 4,06 – 3,98 (m, 2H), 3,92 (m, 3H), 3,87 (m, 3H), 3,65 (dd, J = 12,3,7,2Hz, 1H), 3,53 – 3,29 (m, 2H), 2,33 (m, 6H), 2,28 – 2,16 (m, 5H), 2,08 (d, J = 1,4Hz, 3H), 1,26 (d, J = 6,4Hz, 1,5H), 1,24 (d, J = 6,4Hz, 1,5H).

Exemplo 224

Ácido 8-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]quinolino-5-

carboxílico

[0402]O composto do título (11,8 mg, 45%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (20 mg, 0,037 mmol), 8-bromoquinolino-5-carboxilato de metila (20 mg, 0,075 mmol), CuI (5 mg, 0,026 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 mg, 0,056 mmol), e K_2CO_3 (25 mg, 0,18 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,990 min, MS(ES) 707,8 (M+H).

Exemplo 225

Ácido 8-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]quinolino-4-carboxílico

[0403]O composto do título (13,9 mg, 52%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (20 mg, 0,037 mmol), 8-bromoquinolino-4-carboxilato de metila (20 mg, 0,075 mmol), CuI (5 mg, 0,026 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 mg, 0,056 mmol), e K_2CO_3 (25 mg, 0,18 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,012 min, MS(ES) 707,8 (M+H).

Exemplo 226

(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-2-(2-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-6-il)-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona

Passo A. Preparação de 6-bromo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

[0404]O composto do título (71 mg, 70%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 86 Passos B e C usando 7-bromo-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (100 mg, 0,56 mmol), 2,2-dióxido de 1,2,3-oxatiazolidino-3-

carboxilato de *terc*-butila (180 mg, 0,81 mmol), NaH (24 mg, 1,0 mmol), HCl (4,0 M em dioxanos, 2 mL, 8,0 mmol), e K_2CO_3 (150 mg, 1,09 mmol).

Passo B. Preparação de 6-bromo-2-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

[0405]O composto do título (18 mg, 86%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral G usando 6-bromo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (20 mg, 0,075 mmol), NaH (3 mg, 0,13 mmol), e MeI (20 mg, 0,14 mmol).

Passo C. Exemplo 226

[0406]O composto do título (6,1 mg, 18%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (25 mg, 0,046 mmol), 6-bromo-2-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (18 mg, 0,064 mmol), CuI (5 mg, 0,026 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 mg, 0,056 mmol), e K_2CO_3 (20 mg, 0,15 mmol). MS(ES) 736,9 (M+H).

Exemplo 227

Ácido 8-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]quinolino-3-carboxílico

[0407]O composto do título (15,4 mg, 58%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (20 mg, 0,037 mmol), 8-bromoquinolino-3-carboxilato de metila (20 mg, 0,075 mmol), CuI (5 mg, 0,026 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 mg, 0,056 mmol), e K_2CO_3 (25 mg, 0,18 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,002 min, MS(ES) 707,9 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 9,39 (d, J = 1,9Hz, 1H), 9,22 (m, 1H), 8,88 (d, J = 2,0Hz,

1H), 7,96 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,88 – 7,77 (m, 2H), 7,72 (t, J = 7,8Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,6Hz, 1H), 6,62 (m, 2H), 4,71 (m, 1H), 4,00 (t, J = 6,1Hz, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 2,53 (m, 3H), 2,36 (m, 3H), 2,31 (m, 6H), 2,23 (quint, J = 7,0,6,3Hz, 2H), 1,33 (d, J = 5,9Hz, 3H).

Exemplo 228

Ácido 3-(8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(4,6-dimetil-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)-1-oxo-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-2(3*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico

Passo A. Preparação de 4,6-dimetil-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidina

[0408]A mistura de 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina (1,0 g, 7,0 mmol), 1-metilpiperazina (750 mg, 7,5 mmol), e K_2CO_3 (1,5 g, 10,9 mmol) em MeCN (10 mL) foi aquecida até 50 °C por 72 h. A reação foi diluída com DCM/H_2O (60 mL, 1:1), a camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com DCM (2 x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre $MgSO_4$, filtradas, e concentradas em vácuo para render o composto do título (1,39 g, 96%).

Passo B. Preparação de 5-bromo-4,6-dimetil-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidina

[0409]A uma solução de 4,6-dimetil-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidina (1,39 g, 6,75 mmol) em $CHCl_3$ (10 mL) e NBS (1,25 g, 7,02 mmol) foi adicionado. A reação foi aquecida até 65 °C por 10 min e de seguida esfriada até à t.a. A mistura de reação foi diluída com DCM/H_2O (60 mL, 1:1) e extraída com DCM (2 x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre $MgSO_4$, filtradas, e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de DCM/MeOH = 0-10%) para render o composto do título (1,66 g, 86%).

Passo C. Preparação de Ácido (4,6-dimetil-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)borônico

[0410]A uma solução de 5-bromo-4,6-dimetil-2-(4-metilpiperazin-1-

il)pirimidina (250 mg, 0,88 mmol) em tolueno/THF (4 mL/1 mL) foi adicionado borato de triisopropila (250 mg, 1,33 mmol), e a reação foi esfriada até -40 °C. *n*-Butilítio (2,5 M, 0,48 mL, 1,20 mmol) foi adicionado ao longo de 1 h e agitado por 30 min, de seguida aquecido até -20 °C ao longo de 1 h. A reação foi extinta com HCl a 1M, a camada orgânica foi removida, e a camada aquosa foi ajustada até pH 7 com NaOH a 1M. A camada aquosa foi extraída com iPrOH a 10% em $CHCl_3$ (3 x 30 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre $MgSO_4$, filtradas, e concentradas em vácuo para render o composto do título (140 mg, 56%).

Passo D. Preparação de 6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(4,6-dimetil-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila

[0411]A mistura de 7-bromo-6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (100 mg, 0,20 mmol), ácido (4,6-dimetil-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)borônico (75 mg, 0,32 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (20 mg, 0,022 mmol), S-Phos (25 mg, 0,061 mmol), e fosfato de potássio (130 mg, 0,61 mmol) em THF (3 mL) e tolueno (3 mL) foi aspergida com Ar por 5 min. A reação foi aquecida até 110 °C por 24 h e de seguida esfriada até à t.a. e diluída com DCM/H_2O (20 mL, 1:1). As camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com DCM (2 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre $MgSO_4$, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-100%) para dar o composto do título (52 mg, 42%).

Passo E. Preparação de 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(4,6-dimetil-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona

[0412]O composto do título (31 mg, 58%) foi preparado seguindo os procedimentos descritos no Exemplo 120 Passos B e C usando 6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(4,6-dimetil-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (52 mg, 0,083 mmol), 2,2-dióxido de 1,2,3-oxatiazinano-3-

carboxilato de *terc*-butila (30 mg, 0,13 mmol), NaH (8 mg, 0,20 mmol), HCl em dioxanos (4,0 M, 0,5 mL, 2,0 mmol), e K_2CO_3 (30 mg, 0,22 mmol).

Passo F. Exemplo 228

[0413]O composto do título (13 mg, 33%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(4,6-dimetil-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (31 mg, 0,049 mmol), 3-bromo-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (30 mg, 0,11 mmol), CuI (5 mg, 0,026 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 mg, 0,056 mmol), e K_2CO_3 (25 mg, 0,18 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,760 min, MS(ES) 808,0 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 8,28 (m, 1H), 8,00 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,64 (m, 2H), 5,04 (d, J = 11,2Hz, 2H), 4,11 (t, J = 6,4Hz, 2H), 4,00 (t, J = 6,1Hz, 2H), 3,83 (m, 3H), 3,77 (t, J = 6,2Hz, 4H), 3,56 (m, 2H), 3,21 (t, J = 7,4Hz, 2H), 2,92 (m, 5H), 2,31 (m, 6H), 2,28 – 2,19 (m, 2H), 2,12 (m, 6H), 1,91 (d, J = 6,0Hz, 2H).

Exemplo 229

(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-2-(2-isopentil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-6-il)-4-metil-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona

Passo A. Preparação de 6-bromo-2-isopentil-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

[0414]O composto do título (15 mg, 59%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral G usando 6-bromo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (20 mg, 0,075 mmol), NaH (3 mg, 0,13 mmol), e brometo de isovalerila (25 mg, 0,17 mmol).

Passo B. Exemplo 229

[0415]O composto do título (4,7 mg, 13%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (25 mg, 0,046 mmol), 6-bromo-2-isopentil-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (15 mg, 0,045 mmol), CuI (5 mg, 0,026 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 mg, 0,056 mmol), e K_2CO_3 (25 mg, 0,18 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,177 min, MS(ES) 793,0 (M+H).

Exemplo 230

Ácido (*R*)-4-cloro-8-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)quinolino-2-carboxílico

[0416]O composto do título (11 mg, 30%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 8-bromo-4-cloroquinolino-2-carboxilato de metila (19 mg, 0,06 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1 mg, 0,001 mmol), Xantphos (2 mg, 0,003 mmol), e Cs_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,089 min, MS(ES) 743,9 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 8,31 (dt, J = 7,8,1,5Hz, 1H), 8,26 (d, J = 1,8Hz, 1H), 8,04 – 7,90 (m, 2H), 7,77 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,6Hz, 1H), 6,72 (m, 2H), 4,77 – 4,55 (m, 1H), 4,27 – 4,12 (m, 1H), 3,96 (t, J = 6,5Hz, 2H), 3,78 (m, 1,5H), 3,76 (m, 1,5H), 3,35 – 3,12 (m, 3H), 2,23 (m, 6H), 2,13 (m, 1,5H), 2,11 – 2,04 (m, 2H), 2,02 (m, 1,5H), 1,98 (m, 1,5H), 1,89 (m, 1,5H), 1,37 – 1,16 (m, 3H).

Exemplo 231

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-((2-

(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-5-carboxílico

Passo A. Preparação de 3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-5-carboxilato de metila

[0417]O composto do título (96 mg, 88%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral F usando 1*H*-indol-5-carboxilato de metila (50 mg, 0,28 mmol), NBS (51 mg, 0,28 mmol), NaH (14 mg, 0,34 mmol) e (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (60 µL, 0,34 mmol). LCMS: TR = 1,979 min, MS(ES) 384,0 (M+H).

Passo B. Exemplo 231

[0418]O composto do título (30 mg, 72%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (23 mg, 0,06 mmol), CuI (5 mg, 0,025 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 µL, 0,05 mmol), e K_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,257 min, MS(ES) 828,0 (M+H).

Exemplo 232

Ácido (*R*)-5-cloro-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)benzofuran-2-carboxílico (estereoisômero separado, 1.º atropisômero a eluir)

[0419]O composto do título (11 mg, 30%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 7-bromo-5-clorobenzofuran-2-carboxilato de metila (19 mg, 0,06 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1 mg, 0,001 mmol), Xantphos (2 mg, 0,003 mmol), e Cs_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. O composto do título foi isolado como um atropisômero

separado (1.ª fração, estereoquímica absoluta indeterminada) por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN até 35-95% MeCN 0,1% TFA). LCMS: TR = 2,138 min, MS(ES) 732,9 (M+H).

Exemplo 233

Ácido 7-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-1H-indol-2-carboxílico (estereoisômero separado, 1.º atropisômero a eluir)

Passo A. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila

[0420]O composto do título (210 mg, 52%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (300 mg, 0,55 mmol), 7-bromo-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (300 mg, 1,10 mmol), CuI (50 mg, 0,26 mmol), (*trans*)-N^1,N^2-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (80 mg, 0,56 mmol), e K_2CO_3 (250 mg, 1,81 mmol).

Passo B. Exemplo 233

[0421]O composto do título (6,8 mg, 35%) foi obtido seguindo o Procedimento Geral D usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (20 mg, 0,027 mmol) e isolado como um atropisômero separado (1.ª fração, estereoquímica absoluta indeterminada) por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN desde 30-90% CH_3CN, 0,1% TFA). LCMS: TR = 1,954 min, MS(ES) 697,9 (M+H).

Exemplo 234

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-1*H*-indol-7-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-2-(1*H*-indol-7-il)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

[0422]O composto do título foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 7-bromo-1*H*-indol (12 mg, 0,06 mmol), CuI (5 mg, 0,025 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 µL, 0,05 mmol), e K_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol).

Passo B. Exemplo 234

[0423]O composto do título (17 mg, 51%) foi preparado seguindo o Procedimento geral G usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-2-(1*H*-indol-7-il)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona, NaH (5 mg, 0,12 mmol) e MeI (8 µL, 0,12 mmol). LCMS: TR = 2,169 e 2,194 min, MS(ES) 667,9 (M+H).

Exemplo 235

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-5-(1*H*-tetrazol-5-il)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (estereoisômero separado, 2.º atropisômero a eluir)

[0424]A uma solução de (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carbonitrila (69 mg, 0,1 mmol) em DMF (2 mL) foram adicionados azido sódico (33 mg, 0,5 mmol), cloreto de amônio (27 mg, 0,5 mmol) e a mistura foi aquecida a 120 ºC por 12 h e de seguida esfriada até à temperatura ambiente. A mistura de reação foi extinta com H_2O (5 mL), extraída com CH_2Cl_2 (3x15 mL), seca (Na_2SO_4 anidro) e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN até

35-95% MeCN 0,1% TFA) para render o composto do título (25 mg, 34%) como o segundo atropisômero a eluir (configuração absoluta indeterminada). LCMS: TR = 2,007 min, MS(ES) 736,0 (M+H).

Exemplo 236

(*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-6-(2*H*-tetrazol-5-il)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

[0425]O composto do título (13 mg, 80%) foi preparado de acordo com o procedimento para o Exemplo 235 usando (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-6-carbonitrila (15 mg, 0,022 mmol). LCMS: TR = 2,045 min, MS(ES) 736,0 (M+H).

Exemplo 237

(*R*)-2-(Benzofuran-3-il)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (estereoisômero separado, 1.º atropisômero a eluir)

[0426]O composto do título (9 mg, 27%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B como o primeiro atropisômero a eluir (configuração absoluta indeterminada) usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 3-bromobenzofurano (13 mg, 0,06 mmol), CuI (5 mg, 0,025 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 µL, 0,05 mmol), e K_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol). LCMS: TR = 2,260 min, MS(ES) 655,0 (M+H).

Exemplo 238

Ácido 7-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-1-metil-indol-2-carboxílico

[0427]O composto do título (23 mg, 58%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,056 mmol), 7-bromo-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (30 mg, 0,11 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (10 mg, 0,011 mmol), Xantphos (15 mg, 0,026 mmol), e Cs_2CO_3 (80 mg, 0,246 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,957 min, MS(ES) 709,9 (M+H).

Exemplo 239

Ácido (*R*)-8-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxiquinolino-2-carboxílico

[0428]O composto do título (16 mg, 44%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 8-bromo-4-cloroquinolino-2-carboxilato de metila (19 mg, 0,06 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1 mg, 0,001 mmol), Xantphos (2 mg, 0,003 mmol), e Cs_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,019 e 2,034 min, MS(ES) 739,9 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 8,20 (dd, J = 8,4,1,3Hz, 1H), 7,83 (ddd, J = 7,4,3,1,1,5Hz, 1H), 7,78 – 7,68 (m, 2H), 7,59 (d, J = 1,6Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,6Hz, 1H), 6,73 (m, 2H), 4,88 – 4,49 (m, 1H), 4,31 – 4,18 (m, 1H), 4,15 (m, 3H), 3,97 (t, J = 6,4Hz, 2H), 3,78 (m, 1,5H), 3,75 (m, 1,5H), 3,34 – 3,15 (m, 3H), 2,24 (m, 6H), 2,13 (m, 1,5H), 2,11 – 2,04 (m, 2H), 2,02 (m, 1,5H), 1,98 (m, 1,5H), 1,89 (m, 1,5H), 1,36 – 1,15 (m, 3H).

Exemplo 240

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-(2-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)etil)-1*H*-indol-5-carboxílico

[0429]A uma solução de (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (15 mg, 0,019 mmol) em DCM (1 mL) foi adicionado TFA (1 mL), e a mistura foi agitada à t.a. por 6 h. $NaHCO_3$ aquoso saturado (8 mL) foi adicionado à mistura e extraído com DCM (3 x 5 mL). A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4 anidro) e concentrada em vácuo. O produto em bruto foi alquilado seguindo o Procedimento geral G usando NaH (5 mg, 0,12 mmol) e 4-(2-bromoetil)tetra-hidro-2*H*-pirano (6 mg, 0,031 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D para render o composto do título (8 mg, 52%). LCMS: TR = 2,168 min, MS(ES) 810,3 (M+H).

Exemplo 241

Ácido 1-benzil-7-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]indol-2-carboxílico

[0430]A uma solução de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (10 mg, 0,014 mmol) em DMF (1 mL) foi adicionado NaH (2 mg, 0,08 mmol), e a reação foi agitada à t.a. por 30 min. Brometo de benzila (5 mg, 0,029 mmol) foi adicionado, e a reação foi agitada por 16 h à t.a. e de seguida diluída com DCM/H_2O (20 mL, 1:1). A mistura foi extraída com DCM (2 x 5 mL), seca por passagem através de um separador de fase e concentrada em vácuo. O produto de reação em bruto foi, de seguida, saponificado e purificado seguindo o Procedimento Geral D para render o composto do título (6,9 mg, rendimento de 64%). LCMS: TR = 2,084 min, MS(ES) 787,8 (M+H).

Exemplo 242

Ácido 7-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-1H-indol-2-carboxílico

(estereoisômero separado, 2.º atropisômero a eluir)

[0431]O composto do título (8,1 rendimento de, 42%) foi preparado no mesmo procedimento conforme descrito no Exemplo 233 como a 2.ª fração. LCMS: TR = 1,953 min, MS(ES) 697,9 (M+H).

Exemplo 243

(*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-5-carboxilato de metila

[0432]O composto do título (37 mg, 88%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (23 mg, 0,06 mmol), CuI (5 mg, 0,025 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 µL, 0,05 mmol), e K_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol). LCMS: TR = 2,451 min, MS(ES) 841,9 (M+H).

Exemplo 244

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-7-ciano-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico

Passo A. Preparação de 3-bromo-7-ciano-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de etila

[0433]A uma solução de 7-bromo-1*H*-indol-5-carboxilato de etila (97 mg, 0,36 mmol) em DMF (2 mL) foi adicionado NaH (17 mg, 0,43 mmol) e a mistura foi agitada à t.a. por 10 min. Iodeto de metila (27 µL, 0,43 mmol) foi adicionado à mistura e agitada à temperatura ambiente por 2 h. A mistura foi diluída com água (5 mL) e foi extraída em CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4 anidro) e concentrada. O material em bruto foi submetido ao Procedimento Geral B usando cianido de sódio (22

mg, 0,43 mmol), CuI (7 mg, 0,04 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (57 µL, 0,36 mmol), e K_2CO_3 (120 mg, 0,72 mmol) e purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-20%). A uma solução do 7-ciano-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de etila resultante em DMF (2 mL) foi adicionado e NBS (51 mg, 0,28 mmol) a 0 °C e agitada por 1 h. Os mesmos protocolos de procedimento e de purificação descritos no procedimento de acoplamento geral A foram seguidos para render o composto do título (52 mg, 47%). LCMS: TR = 1,672 min, MS(ES) 307,0 (M+H).

Passo B. Exemplo 244

[0434]O composto do título (25 mg, 68%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 3-bromo-7-ciano-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de etila (19 mg, 0,06 mmol), CuI (5 mg, 0,025 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 µL, 0,05 mmol), e K_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,006 min, MS(ES) 736,9 (M+H).

Exemplo 245

Ácido 7-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-1-(3-piridilmetil)indol-2-carboxílico

[0435]O composto do título (7,3 mg, 84%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 241 usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (8 mg, 0,011 mmol), NaH (2 mg, 0,05 mmol) e sal de HCl 3-clorometilpiridina (5 mg, 0,031 mmol). LCMS: TR = 1,760, 1,786 min, MS(ES) 789,0 (M+H).

Exemplo 246

Ácido (*R*)-2-(benzofuran-3-il)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (estereoisômero separado, 2.º atropisômero a eluir)

[0436]O composto do título (11 mg, 33%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B como o segundo atropisômero a eluir (configuração absoluta indeterminada) em conjunto com o Exemplo 237. LCMS: TR = 2,238 min, MS(ES) 655,0 (M+H).

Exemplo 247

Ácido 7-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-1-(2-piridilmetil)indol-2-carboxílico

[0437]O composto do título (4 mg, 37%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 241 usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (10 mg, 0,014 mmol) NaH (2 mg, 0,05 mmol) e sal de HBr 2-bromometilpiridina (5 mg, 0,020 mmol). LCMS: TR = 1,839 min (major), 1,867 min (minor), MS(ES) 789,0 (M+H).

Exemplo 248

Ácido 7-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-1-(4-piridilmetil)indol-2-carboxílico

[0438]O composto do título (5,7 mg, 53%) foi preparado seguindo o mesmo procedimento conforme descrito para o Exemplo 247, substituindo sal de HBr 3-bromometilpriridina por HBr 4-bromometilpiridina (5 mg, 0,020 mmol). LCMS: TR = 1,817 min, MS(ES) 788,8 (M+H).

Exemplo 249

Ácido 7-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-1-(2-piridilmetil)indol-2-carboxílico (estereoisômero separado, 1.º atropisômero a eluir)

[0439]O composto do título (2,1 mg, 19%) foi separado do Exemplo 247 por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN 35-95% MeCN 0,1% TFA) como o 1.º atropisômero a eluir (estereoquímica absoluta indeterminada). LCMS: TR = 1,839 min, MS(ES) 789,0 (M+H).

Exemplo 250

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1,7-dimetil-1*H*-indol-6-carboxílico

Passo A. Preparação de 3-bromo-1,7-dimetil-1*H*-indol-6-carboxilato de metila

[0440]O composto do título (65 mg, 81%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral F usando 7-metil-1*H*-indol-6-carboxilato de metila (50 mg, 0,28 mmol), NBS (51 mg, 0,28 mmol), NaH (14 mg, 0,34 mmol) e MeI (22 µL, 0,34 mmol). LCMS: TR = 1,602 min, MS(ES) 282,1 (M+H).

Passo B. Exemplo 250

[0441]O composto do título (27 mg, 74%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 3-bromo-1,7-dimetil-1*H*-indol-6-carboxilato de metila (15 mg, 0,06 mmol), CuI (5 mg, 0,025 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 µL, 0,05 mmol), e K_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,043 min, MS(ES) 726,0 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 7,75 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,49 (d, J = 3,3Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,4,2,7Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,4,4,7Hz, 1H), 6,72 (m, 2H), 4,44 (dd, J = 13,0,3,9Hz, 2H), 4,11 (m, 3H), 3,98 (tt, J = 6,4,2,7Hz, 2H), 3,78 (m, 1,5H),

3,77 (m, 1,5H), 3,58 (t, J = 11,2Hz, 1H), 3,39 – 3,16 (m, 2H), 2,95 (m, 3H), 2,25 (m, 6H), 2,12 (m, 1,5H), 2,11 – 2,04 (m, 2H), 2,04 (m, 1,5H), 1,97 (m, 1,5H), 1,88 (m, 1,5H), 1,07 (d, J = 6,5Hz, 3H).

Exemplo 251

Ácido (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-5-(1*H*-tetrazol-5-il)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (estereoisômero separado, 1.º atropisômero a eluir)

[0442]O composto do título (28 mg, 38%) foi isolado em conjunto com o Exemplo 235 como o primeiro atropisômero a eluir (configuração absoluta indeterminada). LCMS: TR = 1,981 min, MS(ES) 736,0 (M+H).

Exemplo 252

Ácido 4-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-1-metil-indol-3-carboxílico

[0443]O composto do título (11,5 mg, 42%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (20 mg, 0,037 mmol), 4-bromo-1-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de metila (20 mg, 0,075 mmol), CuI (5 mg, 0,026 mmol), (*trans*)-N^1,N^2-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (8 mg, 0,056 mmol), e K_2CO_3 (25 mg, 0,18 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,954 min, MS(ES) 709,9 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 9,13 (m, 1H), 7,81 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,45 – 7,30 (m, 3H), 7,16 (dd, J = 5,4,3,0Hz, 1H), 7,06 (d, J = 4,4Hz, 1H), 6,56 (m, 2H), 4,38 (dd, J = 12,3,4,0Hz, 1H), 3,92 (qd, J = 7,8,6,3,4,7Hz, 2H), 3,80 (m, 3H), 3,71 (m, 1H), 3,49 – 3,17 (m, 3H), 2,52 (m, 3H), 2,33 (d, J = 8,0Hz, 1H), 2,29 – 2,19 (m, 8H), 2,17 – 2,04 (m, 2H), 1,28 (d, J = 6,4Hz, 3H).

Exemplo 253

Ácido (*R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)quinolino-8-carboxílico

[0444]O composto do título (20 mg, 56%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 4-bromoquinolino-8-carboxilato de metila (16 mg, 0,06 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1 mg, 0,001 mmol), Xantphos (2 mg, 0,003 mmol), e Cs_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,030 min, MS(ES) 709,9 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 9,21 (d, J = 5,0Hz, 1H), 8,70 – 8,48 (m, 1H), 8,19 (dt, J = 8,5,1,8Hz, 1H), 7,83 (ddd, J = 15,6,8,6,4,4Hz, 3H), 7,34 (d, J = 8,6Hz, 1H), 6,70 (d, J = 5,4Hz, 2H), 4,92 – 4,62 (m, 1H), 4,40 – 4,12 (m, 2H), 3,97 (t, J = 6,4Hz, 2H), 3,79 (m, 3H), 3,39-3,13 (m, 2H), 2,23 (m, 6H), 2,14 (m, 1,5H), 2,04 (m, 3H), 2,02 – 1,97 (m, 2H), 1,92 (m, 1,5H), 1,15 (dd, J = 6,5,3,1Hz, 3H).

Exemplo 254

Ácido 7-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-1-(ciclopropilmetil)indol-2-carboxílico

[0445]O composto do título (7,6 mg, 92%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 241 usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (8 mg, 0,011 mmol), NaH (2 mg, 0,08 mmol) e bromometilciclopropano (5 mg, 0,075 mmol). LCMS: TR = 2,096 min, MS(ES) 751,9 (M+H).

Exemplo 255

Ácido 8-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]naftaleno-1-carboxílico

[0446]O composto do título (1,3 mg, 5%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (20 mg, 0,037 mmol), 8-bromo-1-naftoato de metila (20 mg, 0,075 mmol), iodeto de cobre (5 mg, 0,026 mmol), (*trans*)-N^1,N^2-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (8 mg, 0,056 mmol), e K_2CO_3 (25 mg, 0,18 mmol) seguido por saponificação e purificação seguindo o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,976 min, MS(ES) 706,9 (M+H).

Exemplo 256

Ácido 7-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-1-(2-metoxietil)indol-2-carboxílico

[0447]O composto do título (2,6 mg, rendimento de 25%) foi preparado seguindo o mesmo procedimento conforme descrito no Exemplo 245 substituindo HCl 3-clorometilpiridina por 1-bromo-2-metoxietano (5 mg, 0,036 mmol). LCMS: TR = 2,016 min, MS(ES) 755,8 (M+H).

Exemplo 257

N-[3-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-1-metil-indol-5-il]acetamida

Passo A. Preparação de *N*-(3-bromo-1-metil-1*H*-indol-5-il)acetamida

[0448]A uma solução de 1-metil-1*H*-indol-5-amina (60 mg, 0,41 mmol) em DCM (3 mL) foi adicionado DIPEA (100 mg, 0,78 mmol) seguido por cloreto de acetila (40 mg, 0,513 mmol) à t.a, e a reação foi agitada por 10 min. A reação foi extinta pela

adição de MeOH, diluída em DCM/H_2O (20 mL, 1:1), as camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com DCM (2 x 10 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos concentrados em vácuo. O resíduo em bruto foi dissolvido em DMF (3 mL), e NBS (75 mg, 0,42 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada por 1 h à t.a. e determinada até estar completa por LCMS. A reação foi diluída em DCM (20 mL) e lavada com solução de $Na_2S_2O_3$ aquoso a 10%. A camada orgânica foi seca, concentrada, e purificada por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-100%) para render o composto do título (40 mg, 36%).

Passo B. Exemplo 257

[0449]O composto do título (15,2 mg, 75%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (15 mg, 0,028 mmol), *N*-(3-bromo-1-metil-1*H*-indol-5-il)acetamida (20 mg, 0,075 mmol), CuI (5 mg, 0,026 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 mg, 0,056 mmol), e K_2CO_3 (30 mg, 0,22 mmol). MS(ES) 724,9 (M+H).

Exemplo 258

Ácido (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-7-(1*H*-tetrazol-5-il)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

[0450]O composto do título (15 mg, 93%) foi preparado de acordo com o procedimento para o Exemplo 235 usando (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-7-carbonitrila (15 mg, 0,022 mmol) e azido sódico (7 mg, 0,11 mmol). LCMS: TR = 2,004 e 2,028 min, MS(ES) 736,0 (M+H).

Exemplo 259

Ácido (*R*)-5-cloro-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-

oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)benzofuran-2-carboxílico (estereoisômero separado, 2.º atropisômero a eluir)

[0451]O composto do título (12 mg, 33%) foi isolado em conjunto com o Exemplo 232 como o 2.º atropisômero a eluir (configuração absoluta indeterminada). LCMS: TR = 2,245 min, MS(ES) 732,9 (M+H).

Exemplo 260

(*R*)-2-(5-Acetil-1-metil-1*H*-indol-3-il)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

[0452]O composto do título (21 mg, 59%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol), 1-(3-bromo-1-metil-1*H*-indol-5-il)etan-1-ona (13 mg, 0,06 mmol), CuI (5 mg, 0,025 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 µL, 0,05 mmol), e K_2CO_3 (25 mg, 0,075 mmol). LCMS: TR = 2,078 e 2,099 min, MS(ES) 710,0 (M+H).

Exemplo 261

Ácido 3-((4*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetila -1-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidro pirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico

Passo A. Preparação de (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de metila

[0453]A uma solução de (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (100mg, 0,12 mmol) em THF (2 mL) foi adicionado TBAF (0,59 mL, 0,59 mmol). A mistura de

reação foi aquecida até 100 ºC por 20 min sob micro-ondas. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de DCM/MeOH = 0-10%) para render o composto do título como um óleo castanho (75 mg, 88%). LCMS: TR = 0,984 min, MS(ES) 712,2 (M+H).

Passo B. Exemplo 261

[0454]A uma solução de (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (41 mg, 0,057 mmol) em DMF (1,5 mL) foi adicionado NaH (5 mg, 0,11 mmol). Depois de 15 min, 3-(bromometil)-1-metilpirrolidina (20 mg, 0,11 mmol) foi adicionada à mistura de reação e agitada durante a noite. O solvente foi concentrado em vácuo e o resíduo foi filtrado através de almofada de sílica com DCM/MeOH (3/1) e de seguida o solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi redissolvido em mistura de metanol e dioxano (1 mL / 2 mL), e hidróxido de sódio (0,2 mL, solução a 2M) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada por 3 h à temperatura ambiente e de seguida foi concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN até 35-95% MeCN 0,1% TFA) para render o composto do título (18 mg, 49%). LCMS: TR =método não polar: 0,712 min, MS(ES) 795,3 (M+H).

Exemplo 262

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidro pirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico

[0455]O composto do título (15 mg, 41%) foi preparado de acordo com o procedimento usado no Exemplo 261 Passo B substituindo 3-(bromometil)-1-metilpirrolidina por 4-(bromometil)tetra-hidro-2H-pirano. LCMS: TR =método não polar: 0,976 min, MS(ES) 796,3 (M+H).

Exemplo 263

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico

[0456]O composto do título (13 mg, 40%) foi preparado de acordo com o procedimento usado no Exemplo 261 Passo B substituindo 3-(bromometil)-1-metilpirrolidina por 1-(2-bromoetil)pirrolidina. LCMS: TR =método não polar: 0,766 min, MS(ES) 795,3 (M+H); ^{1}H RMN (MeOD,400Mhz)δ(ppm) 8,27 (m, 1H), 7,95 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,39 (d, J = 3,6Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,4Hz, 1H), 6,64 (m, 2H), 4,62-4,47 (m, 3H), 4,32-4,30 (m, 1H), 4,02-3,95 (m, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,78-3,68 (m, 4H), 3,52-3,30 (m, 2H), 3,20-3,13 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,29 (m, 6H), 2,25-2,03 (m, 4H), 2,20 (m, 3H), 2,04 (m, 3H), 1,25 (t, J = 6,0Hz, 3H).

Exemplo 264

Ácido 1-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]isoquinolino-6-carboxílico

[0457]O composto do título (14 mg, 53%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral C usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (20 mg, 0,037 mmol), 1-cloroisoquinolino-6-carboxilato de metila (20 mg, 0,90 mmol), CuI (5 mg, 0,026 mmol), (*trans*)-*N*^{1},*N*^{2}-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (8 mg, 0,056 mmol), e K_3PO_4 (30 mg, 0,14 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,299 min, MS(ES) 709,9 (M+H).

Exemplo 265

(*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-5-(piperazin-1-ilsulfonil)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 4-((3-bromo-1-metil-1*H*-indol-5-il)sulfonil)piperazino-1-carboxilato de *terc*-butila

[0458]A uma solução de 4-((1-metil-1*H*-indol-5-il)sulfonil)piperazino-1-carboxilato de *terc*-butila (65 mg, 0,17 mmol) em DMF (2 mL) foi adicionado NBS (35 mg, 0,20 mmol), e a reação foi agitada à t.a. até estar completa conforme determinado por LCMS. A reação foi diluída em DCM (20 mL), lavada com $Na_2S_2O_3$ aquoso a 10% (10 mL), seca, e concentrada em vácuo para render o composto do título (66 mg, 85%).

Passo B. Preparação de (*R*)-4-((3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-il)sulfonil)piperazino-1-carboxilato de *terc*-butila

[0459]O composto do título (25 mg, 49% em bruto) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (20 mg, 0,037 mmol), 4-((3-bromo-1-metil-1*H*-indol-5-il)sulfonil)piperazino-1-carboxilato de *terc*-butila (30 mg, 0,066 mmol), CuI (5 mg, 0,026 mmol), (*trans*)-N^1,N^2-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (8 mg, 0,056 mmol), e K_2CO_3.

Passo C. Exemplo 265

[0460]A uma solução do produto de reação em bruto a partir do Passo B em dioxano (2 mL) foi adicionado HCl em dioxano (4,0 M, 0,5 mL, 2,0 mmol), e a reação foi agitada por 16 h à t.a. A mistura de reação foi concentrada em vácuo, e metade do material foi purificado por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, H_2O/CH_3CN gradiente de 35-95% MeCN 0,1% TFA) para render o composto do título (7,3 mg, 48% rendimento de dois passos). LCMS: TR = 1,848 min, MS(ES) 816,0 (M+H).

Exemplo 266

4-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-1-metil-indol-2-carboxamida

[0461]O composto do título (4,8 mg, 48%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral E empregando ácido (*R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico (10 mg, 0,014 mmol), HATU (10 mg, 0,026 mmol), DIPEA (10 mg, 0,078 mmol), e amônia em MeOH (7,0 M, 0,05 mL, 0,35 mmol). LCMS: TR = 2,061 min, MS(ES) 711,0 (M+H).

Exemplo 267

(*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-*N*,1-dimetil-1*H*-indol-5-sulfonamida

Passo A. Preparação de 3-bromo-*N*,1-dimetil-1*H*-indol-5-sulfonamida.

[0462]A uma solução decloreto de (1-metil-1*H*-indol-5-sulfonila 40 mg, 0,17 mmol) em DCM (2 mL) foi adicionado DIPEA (40 mg, 0,31 mmol). Cloridrato de metilamina (30 mg, 0,45 mmol) foi adicionado, e a reação foi agitada à t.a. até estar completa por LCMS e de seguida foi concentrada em vácuo. O resíduo em bruto foi, de seguida, brominado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 265 Passo A usando NBS (35 mg, 0,20 mmol) para render o composto do título (37 mg, 71%).

Passo B. Exemplo 267

[0463]O composto do título (9 mg, 32%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (20 mg, 0,037 mmol), 3-bromo-*N*,1-dimetil-1*H*-indol-5-sulfonamida (25 mg, 0,083 mmol), CuI (5 mg, 0,026 mmol), (*trans*)-N^1,N^2-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (8 mg, 0,056 mmol), e K_2CO_3 (25 mg, 0,18 mmol). LCMS: TR = 2,059 min, MS(ES) 760,9 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 8,09 (d, J = 11,2Hz, 1H),

7,73 (ddd, J = 9,3,7,6,1,8Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,7Hz, 1H), 7,40 – 7,28 (m, 2H), 6,63 (m, 2H), 4,51 (dd, J = 40,0,11,5Hz, 1H), 4,20 (d, J = 21,5Hz, 1H), 4,08 (m, 1,5H), 4,05 (m, 1,5H), 3,99 (t, J = 6,2Hz, 2H), 3,86 (m, 3H), 3,70 (t, J = 12,6Hz, 1H), 3,51 – 3,28 (m, 2H), 2,62 (m, 1,5H), 2,60 (m, 1,5H), 2,34 (m, 1,5H), 2,32 (m, 6H), 2,28 (m, 1,5H), 2,24 – 2,09 (m, 5H), 1,23 (d, J = 5,9Hz, 3H).

Exemplo 268

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-5-carboxílico

Passo A. Preparação de 3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-5-carboxilato de metila

[0464]O composto do título (107 mg, 71%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral G usando 3-bromo-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (100 mg, 0,39 mmol), NaH (24 mg, 0,59 mmol), e (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (0,11 mL, 98,5 mg, 0,59 mmol).

Passo B. Preparação de (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-5-carboxilato de metila

[0465]O composto do título (93 mg, 82%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando 3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (78 mg, 0,20 mmol), (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (61 mg, 0,11 mmol), (1*R*,2*R*)-N^1,N^2-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (14 mg, 0,098 mmol), CuI (9,4 mg, 0,049 mmol) e K_2CO_3 (54,7 mg, 0,40 mmol). MS(ES) 842,3 (M+H).

Passo C. Preparação de (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-

dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-5-carboxilato de metila

[0466]A uma solução de (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (110 mg, 0,13 mmol) em THF (0,5 mL) foi adicionado TBAF (1,18 mL, 1,17 mmol, 1,0 M em THF), e a mistura de reação foi agitada a 40 °C por 24 h. A reação foi esfriada até à t.a., extinta com solução de NH_4Cl aq. saturado e extraída com EtOAc (3 x 5 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-100% seguida por gradiente de DCM/MeOH = 0-10%) para render o composto do título (40 mg, 43%). MS(ES) 712,3 (M+H).

Passo D. Exemplo 268

[0467]O composto do título (5,1 mg, 21%, 2 passos) foi preparado seguindo o Procedimento Geral G usando (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (23 mg, 0,032 mmol), NaH (1,9 mg, 0,048 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (30 mg, 0,275 mmol) seguido por saponificação e purificação seguindo o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,947 min, MS(ES) 756,3 (M+H).

Exemplo 269

3-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-1-metil-indol-5-carboxamida

[0468]O composto do título (5,6 mg, 55%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral E usando ácido ((*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico (10 mg, 0,014 mmol), HATU (10 mg, 0,026 mmol), DIPEA (10 mg, 0,078 mmol), e amônia em MeOH (7,0 M, 0,05 mL, 0,35

mmol). LCMS: TR = 2,015 min, MS(ES) 708,9 (M+H).

Exemplo 270

7-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-1-metil-indol-2-carboxamida

[0469]O composto do título (6,8 mg, 68%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral E usando ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico (10 mg, 0,014 mmol), HATU (10 mg, 0,026 mmol), DIPEA (10 mg, 0,078 mmol), e amônia em MeOH (7,0 M, 0,05 mL, 0,35 mmol). LCMS: TR = 2,001 min, MS(ES) 711,0 (M+H).

Exemplo 271

Ácido (*R*)-7-(10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4,7-dimetil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-carboxílico (parcialmente separado o 1.º atropisômero a eluir)

Passo A. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila

[0470]O composto do título (14 mg, 13%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando 7-bromo-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (80 mg, 0,30 mmol), (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (80 mg, 0,15 mmol), (1*R*,2*R*)-N^1,N^2-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (47 µL, 42,4 mg, 0,30 mmol), CuI (28,4 mg, 0,15 mmol) e K_2CO_3 (61,8 mg, 0,45 mmol). MS(ES) 704,3 (M+H).

Passo B. Exemplo 271

[0471]O composto do título foi preparado seguindo o Procedimento Geral G usando (*R*)-7-(10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4,7-dimetil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila

(14 mg, 0,019 mmol), NaH (4,6 mg, 0,11 mmol), bromidrato de 2-(bromometil)piridina (14,4 mg, 0,058 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. O composto do título foi isolado como o primeiro isômero a eluir parcialmente separado (2,2 mg, 15%, configuração absoluta indeterminada). LCMS: TR = 1,877 min, MS(ES) 767,3 (M+H).

Exemplo 272

Ácido 7-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-1,5-dimetil-indol-2-carboxílico

[0472]O composto do título (14,9 mg, 37%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,056 mmol), 7-bromo-1,5-dimetil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (25 mg, 0,089 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (6 mg, 0,0065 mmol), Xantphos (8 mg, 0,013 mmol), e Cs_2CO_3 (60 mg, 0,19 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,092, 2,119 min, MS(ES) 723,9 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 9,19 (m, 1H), 7,82 (dd, J = 8,7,1,1Hz, 1H), 7,48 (m, 0,7H), 7,44 (m, 0,3H) 7,39-7,34 (m, 2H), 6,95 (d, J = 1,5Hz, 1H), 6,63 (m, 1,3H), 6,61 (m, 0,7H), 4,20 (d, J = 21,5Hz, 2H), 4,06 – 3,93 (m, 4H), 3,85 – 3,71 (m, 1H), 3,53 (dd, J = 12,6,5,4Hz, 1H), 3,45 – 3,32 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,50 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,32 (m, 6H), 2,25 – 2,18 (m, 2H), 1,32 (d, J = 6,4Hz, 2H), 1,22 (d, J = 6,5Hz, 1H).

Exemplo 273

Ácido 3-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-1-metil-indazol-4-carboxílico

[0473]O composto do título (13,2 mg, 39%) foi preparado seguindo o

Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (25 mg, 0,046 mmol), 3-bromo-1-metil-1*H*-indazol-4-carboxilato de metila (20 mg, 0,075 mmol), CuI (5 mg, 0,026 mmol), (*trans*)-N^1,N^2-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (8 mg, 0,056 mmol), e K_2CO_3 (30 mg, 0,22 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,935 min, MS(ES) 711,0 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 9,17 (m, 1H), 7,75 (d, J = 8,7Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,7Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 7,8,5,4Hz, 3H), 6,51 (m, 2H), 4,36 (m, 1H), 4,07 (m, 3H), 3,92 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,36 (m, 1H), 3,21 (dt, J = 13,7,7,4Hz, 1H), 2,49 (m, 3H), 2,26 (m, 6H), 2,24 – 2,10 (m, 5H), 1,27 (d, J = 5,7Hz, 3H).

Exemplo 274

(*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-5-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonil)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 3-bromo-1-metil-5-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonil)-1*H*-indol

[0474]O composto do título (49 mg, 75%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 265 Passo A usando 1-metil-5-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonil)-1*H*-indol (80 mg, 0,17 mmol) e NBS (35 mg, 0,20 mmol).

Passo B. Exemplo 274

[0475]O composto do título (22,6 mg, 73%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (20 mg, 0,037 mmol), 3-bromo-1-metil-5-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonil)-1*H*-indol (30 mg, 0,081 mmol), CuI (5 mg, 0,026 mmol), (*trans*)-N^1,N^2-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (8 mg, 0,056 mmol), e K_2CO_3 (25 mg, 0,18 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,868 min,

MS(ES) 829,9 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 7,97 (d, J = 1,6Hz, 0,5H), 7,90 (d, J = 2,0Hz, 0,5H) 7,75 (dd, J = 8,6,5,5Hz, 1H), 7,63 (ddd, J = 13,7,8,7,1,7Hz, 1H), 7,51 (m, 0,5H), 7,49 (m, 0,5H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (dd, J = 8,6,1,9Hz, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,64 (m, 1H), 4,50 (dd, J = 12,8,4,0Hz, 0,5H), 4,28 (d, J = 12,4Hz, 1,5H), 4,11 – 3,96 (m, 5H), 3,94 – 3,70 (m, 7H), 3,64 – 3,27 (m, 3H), 3,15 – 2,87 (m, 4H), 2,82 (m, 1,5H), 2,79 (m, 1,5H), 2,34 (m, 3H), 2,33 (m, 3H), 2,32 (m, 1,5H), 2,28 (m, 1,5H), 2,25-2,19 (m, 2H), 2,14 (d, J = 2,6Hz, 3H), 1,32 (d, J = 6,1Hz, 1,5H), 1,18 (d, J = 6,3Hz, 1,5H).

Exemplo 275

Ácido 3-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-1,2-dimetil-indol-5-carboxílico

Passo A. Preparação de 3-bromo-1,2-dimetil-1*H*-indol-5-carboxilato de metila

[0476]O composto do título (98 mg, 81%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral F usando ácido 2-metil-1*H*-indol-5-carboxílico (75 mg, 0,43 mmol), NBS (90 mg, 0,51 mmol), NaH (42 mg, 1,75 mmol), e MeI (200 mg, 1,41 mmol).

Passo B. Exemplo 275

[0477]O composto do título (12,5 mg, 35%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (25 mg, 0,046 mmol), 3-bromo-1,2-dimetil-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (30 mg, 0,11 mmol), CuI (5 mg, 0,026 mmol), (*trans*)-N^1,N^2-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (8 mg, 0,056 mmol), e K_2CO_3 (30 mg, 0,22 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,109 min, MS(ES) 726,0 (M+H).

Exemplo 276

Ácido (*R*)-7-(10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-

il)-4,7-dimetil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-carboxílico (2.º atropisômero a eluirparcialmente separado)

[0478]O composto do título foi isolado por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, H_2O/CH_3CN gradiente até 35-95% MeCN 0,1% TFA, gradiente de 10 min) como o 2º isômero a eluir parcialmente separado (configuração absoluta indeterminada). LCMS: TR = 1,897 min, MS(ES) 767,3 (M+H).

Exemplo 277

3-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-1-metil-indol-6-carboxamida

[0479]O composto do título (3,2 mg, 32%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral E empregando ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-6-carboxílico (10 mg, 0,014 mmol), HATU (10 mg, 0,026 mmol), DIPEA (10 mg, 0,078 mmol), e amônia em MeOH (7,0 M, 0,05 mL, 0,35 mmol). LCMS: TR = 2,011 min, MS(ES) 711,0 (M+H).

Exemplo 278

(*R*)-2-(5-((4-acetilpiperazin-1-il)sulfonil)-1-metil-1*H*-indol-3-il)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

[0480]A uma solução de (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-5-(piperazin-1-ilsulfonil)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (15 mg, 0,018 mmol) em DCM (3 mL) foi adicionado DIPEA (10 mg, 0,078 mmol) seguido por cloreto de acetila (5 mg, 0,037 mmol). A reação foi agitada à t.a. por 10 min. A reação foi extinta com MeOH, diluída com DCM/H_2O (10 mL, 1:1) e extraída com DCM (2 x 5 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos, concentrados em vácuo, e purificados por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN 35-95% MeCN 0,1%

TFA) para render o composto do título (12,1 mg, 77%). LCMS: TR = 2,245, 2,262 min, MS(ES) 858,0 (M+H).

Exemplo 279

Ácido 7-(8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1-oxo-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-2(3*H*)-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de 7-(8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1-oxo-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-2(3*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila

[0481]O composto do título (21 mg, rendimento de 20%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando 7-bromo-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (79,8 mg, 0,30 mmol), 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (80 mg, 0,15 mmol), (1*R*,2*R*)-N^1,N^2-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (47 µL, 42,4 mg, 0,30 mmol), CuI (28,4 mg, 0,15 mmol) e K_2CO_3 (61,8 mg, 0,45 mmol). MS(ES) 724,3 (M+H).

Passo B. Exemplo 279

[0482]O composto do título (5,7 mg, 32%, 2 passos) foi preparado seguindo o Procedimento Geral G usando 7-(8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1-oxo-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-2(3*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (17 mg, 0,023 mmol), NaH (2,8 mg, 0,069 mmol), bromidrato de 2-(bromometil)piridina (8,9 mg, 0,035 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,845 min, MS(ES) 787,1 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, $CDCl_3$) δ 9,18 (m, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,01-7,97 (m, 1H), 7,78 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,30-7,23 (m, 2H), 7,06 (d, J = 7,3Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,0Hz, 1H), 6,59 (m, 2H), 6,41 (d, J = 17,8Hz, 1H), 6,12 (d, J = 17,0Hz, 1H), 4,09-3,97 (m, 2H), 3,84-3,79 (m, 1H), 3,70-3,59 (m, 2H), 3,38-3,36 (m, 1H), 2,89-2,84 (m, 1H), 2,42 (m, 3H), 2,32 (m, 6H), 2,28 (m, 3H), 2,16-

2,12 (m, 1H), 2,05-1,94 (m, 2H), 1,88-1,83 (m, 1H), 1,64-1,57 (m, 1H).

Exemplo 280

3-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-1-metil-*N*-(2-piridil)indol-5-carboxamida

[0483]O composto do título (3,5 mg, 31%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral E empregando ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico (10 mg, 0,014 mmol), HATU (10 mg, 0,026 mmol), DIPEA (20 mg, 0,155 mmol), e 2-aminopiridina (5 mg, 0,053 mmol). A reação foi agitada por 16 h à temperatura ambiente seguida por 8 h a 50 °C. LCMS: TR = 1,994 min, MS(ES) 787,9 (M+H).

Exemplo 281

3-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-1-metil-*N*-(2-piridilmetil)indol-5-carboxamida

[0484]O composto do título (6,6 mg, 58%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral E empregando ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico (10 mg, 0,014 mmol), HATU (10 mg, 0,026 mmol), DIPEA (20 mg, 0,155 mmol), e piridin-2-ilmetanamina (5 mg, 0,046 mmol). Depois de 16 hr a reação estava completa. LCMS: TR = 1,861 min, MS(ES) 802,0 (M+H).

Exemplo 282

3-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-*N*,1-dimetil-*N*-(3-piridilmetil)indol-5-carboxamida

[0485]O composto do título (8,5 mg, 75%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral E empregando ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico (10 mg, 0,014 mmol), HATU (10 mg, 0,026 mmol), DIPEA (20 mg, 0,155 mmol), e *N*-metil-1-(piridin-3-il)metanamina (5 mg, 0,041 mmol). Depois de 16 h a reação estava completa. LCMS: TR = 1,860 min, MS(ES) 816,0 (M+H).

Exemplo 283

3-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-1-metil-*N*-(4-piridil)indol-5-carboxamida

[0486]O composto do título (6,6 mg, 58%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral E empregando ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico (10 mg, 0,014 mmol), HATU (10 mg, 0,026 mmol), DIPEA (20 mg, 0,155 mmol), e 4-aminopiridina (5 mg, 0,053 mmol). A reação foi agitada por 16 h à temperatura ambiente seguida por 8 h a 50 °C. LCMS: TR = 1,875 min, MS(ES) 787,9 (M+H).

Exemplo 284

3-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-1-metil-*N*-(4-piridilmetil)indol-5-carboxamida

[0487]O composto do título (8,3 mg, 73%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral E empregando ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico (10 mg, 0,014 mmol), HATU (10 mg, 0,026 mmol), DIPEA (20 mg, 0,155 mmol), e piridin-4-ilmetanamina (5

mg, 0,046 mmol). Depois de 16 h a reação estava completa. LCMS: TR = 1,825 min, MS(ES) 802,0 (M+H).

Exemplo 285

3-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-1-metil-*N*-fenil-indol-5-carboxamida

[0488]O composto do título (6,3 mg, 57%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral E empregando ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico (10 mg, 0,014 mmol), HATU (10 mg, 0,026 mmol), DIPEA (20 mg, 0,155 mmol), e anilina (5 mg, 0,053 mmol). A reação foi agitada por 16 h à temperatura ambiente seguida por 8 h a 50 °C. LCMS: TR = 2,234 min, MS(ES) 787,0 (M+H).

Exemplo 286

(*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1H)-il)-*N*,1-dimetil-1H-indol-5-carboxamida

[0489]O composto do título (6,8 mg, 67%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral E empregando ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico (10 mg, 0,014 mmol), HATU (10 mg, 0,026 mmol), DIPEA (20 mg, 0,155 mmol), e cloridrato de metilamina (5 mg, 0,074 mmol). Depois de 16 h a reação estava completa. LCMS: TR = 2,029 min, MS(ES) 725,0 (M+H).

Exemplo 287

3-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-1-metil-*N*-(3-piridilmetil)indol-5-

carboxamida

[0490]O composto do título (8,8 mg, 78%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral E empregando ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico (10 mg, 0,014 mmol), HATU (10 mg, 0,026 mmol), DIPEA (20 mg, 0,155 mmol), e piridin-3-ilmetanamina (5 mg, 0,046 mmol). Depois de 16 h a reação estava completa. LCMS: TR = 1,841 min, MS(ES) 802,0 (M+H).

Exemplo 288

(*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

[0491]O composto do título (14,6 mg, 78%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (15 mg, 0,028 mmol), 3-bromo-1-metil-1*H*-indol (11,7 mg, 0,056 mmol), (1*R*,2*R*)-N^1,N^2-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (8,9 µL, 8,0 mg, 0,056 mmol), CuI (5,3 mg, 0,028 mmol) e K_2CO_3 (11,6 mg, 0,084 mmol). LCMS: TR = 2,151 min, MS(ES) 667,9 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, $CDCl_3$) δ 7,59 (dd, J = 8,6,2,3Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 7,9,3,8Hz, 1H), 7,28-7,26 (m, 1H), 7,22-7,21 (m, 1H), 7,18-7,16 (m, 1H), 7,10 (d, J = 5,3Hz, 1H), 7,05 (t, J = 7,5Hz, 1H), 6,54 (m, 2H), 4,31-4,26 (m, 1H), 4,24-4,10 (m, 1H), 3,95-3,90 (m, 2H), 3,80 (d, J = 3,2Hz, 3H), 3,73 (m, 3H), 3,56 (ddd, J = 12,5,7,9,1,5Hz, 1H), 3,40-3,33 (m, 1H), 3,31-3,24 (m1H), 2,24 (m, 6H), 2,12 (m, 3H), 1,95 (d, J = 2,9Hz, 3H), 1,19-1,15 (m, 2H), 1,10 (d, J = 6,4Hz, 3H).

Exemplo 289

3-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-*N*,*N*,1-trimetil-indol-5-carboxamida

[0492]O composto do título (8,0 mg, 76%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral E empregando ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico (10 mg, 0,014 mmol), HATU (10 mg, 0,026 mmol), DIPEA (20 mg, 0,155 mmol), e cloridrato de dimetilamina (5 mg, 0,061 mmol). Depois de 16 h a reação estava completa. LCMS: TR = 2,085 min, MS(ES) 739,0 (M+H).

Exemplo 290

(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-2-[1-metil-5-(pirrolidino-1-carbonil)indol-3-il]-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona

[0493]O composto do título (7,8, 72%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral E empregando ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico (10 mg, 0,014 mmol), HATU (10 mg, 0,026 mmol), DIPEA (20 mg, 0,155 mmol), e pirrolidina (5 mg, 0,070 mmol). Depois de 16 hr a reação estava completa. LCMS: TR = 2,193 min, MS(ES) 765,0 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 7,85 – 7,69 (m, 2H), 7,48 – 7,28 (m, 4H), 6,62 (d, J = 1,8Hz, 2H), 4,53-4,36 (m, 1H), 4,15-4,09 (m, 4H), 3,99 (t, J = 6,1Hz, 2H), 3,88 – 3,79 (m, 3H), 3,74-3,49 (m, 4H), 3,37 (ddt, J = 34,7,13,6,7,1Hz, 2H), 2,34 (m, 1,5H), 2,32 (m, 3H), 2,31 (m, 3H), 2,28 (m, 1,5H), 2,22-2,13 (m, 6H), 2,05-1,81 (s l, 4H), 1,24 (m, 3H).

Exemplo 291

3-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-1-metil-*N*-(3-piridil)indol-5-carboxamida

[0494]O composto do título (6,7 mg, 60%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral E empregando ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-

dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico (10 mg, 0,014 mmol), HATU (10 mg, 0,026 mmol), DIPEA (20 mg, 0,155 mmol), e 3-aminopiridina (5 mg, 0,053 mmol). A reação foi agitada por 16 h à temperatura ambiente seguida por 8 h a 50 °C. LCMS: TR = 1,882 min, MS(ES) 787,9 (M+H).

Exemplo 292

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-(2-morfolinoetil)-1*H*-indol-6-carboxílico (separado o 2.º atropisômero a eluir)

Passo A. Preparação de 3-bromo-1-(2-morfolinoetil)-1*H*-indol-6-carboxilato de metila

[0495]O composto do título (27 mg, 19%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral G usando 3-bromo-1*H*-indol-6-carboxilato de metila (100 mg, 0,39 mmol), NaH (94,6 mg, 2,36 mmol) e cloridrato de 4-(2-cloroetil)morfolina (220 mg, 1,2 mmol). MS(ES) 367,0 (M+H).

Passo B. Exemplo 292

[0496]O composto do título (2,5 mg, 6%, 2 passos) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,056 mmol), 3-bromo-1-(2-morfolinoetil)-1*H*-indol-6-carboxilato de metila (27 mg, 0,074 mmol), (1*R*,2*R*)-N^1,N^2-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (7,0 µL, 6,4 mg, 0,044 mmol), CuI (4,3 mg, 0,022 mmol) e K_2CO_3 (27,0 mg, 0,21 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. O composto do título foi isolado como o 2.º isômero a eluir a partir da purificação final por HPLC de fase inversa (configuração absoluta indeterminada). LCMS: TR = 1,837 min, MS(ES) 811,3 (M+H).

Exemplo 293

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-

(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-(2-morfolinoetil)-1*H*-indol-6-carboxílico (separada o 1.º atropisômero a eluir)

[0497]O composto do título (11,5 mg, 25%, 2 passos) foi isolado como o 1.º isômero a eluir a partir da HPLC de fase inversa final em conjunto com o Exemplo 292. LCMS: TR = 1,815 min, MS(ES) 811,3 (M+H).

Exemplo 294

Ácido 3-[7-[2-(benziloximetil)-4,6-dimetil-pirimidin-5-il]-8-cloro-11-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-1-oxo-4,5-di-hidro-3*H*-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2-il]-1-metil-indol-5-carboxílico

Passo A. Preparação de 7-(2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1-(3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propil)-6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila

[0498]A mistura de 7-(2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (180 mg, 0,278 mmol), 2,2-dióxido de 1,2,3-oxatiazinano-3-carboxilato de *terc*-butila (100 mg, 0,42 mmol), e Cs_2CO_3 (200 mg, 0,61 mmol) em MeCN (10 mL) foi aquecida até 80 °C por 16 h. Depois desse tempo, uma porção adicional de 2,2-dióxido de 1,2,3-oxatiazinano-3-carboxilato de *terc*-butila (30 mg, 0,13 mmol) foi adicionada. A reação foi aquecida 6 h adicionais, esfriada até à t.a. e de seguida diluída com EtOAc/H_2O (40 mL, 1:1). A camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre $MgSO_4$, filtradas, e concentradas em vácuo. A mistura de reação em bruto foi purificada por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-100%) para render o composto do título (194 mg, 87%).

Passo B. Preparação de 7-(2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona

[0499]A uma solução de 7-(2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1-(3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propil)-6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (194 mg, 0,24 mmol) em 1,4-dioxano (20 mL) foi adicionado a solução de 4M HCl em dioxanos (1 mL, 4 mmol). A reação foi agitada durante a noite e de seguida foi concentrada em vácuo. O resíduo em bruto foi retomado em MeOH (10 mL) de seguida K_2CO_3 (300 mg, 2,17 mmol) foi adicionado. A reação foi aquecida até 50 °C por 5 h, concentrada e de seguida dissolvida em DCM/H_2O (60 mL, 1:1). A camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com DCM (2 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre $MgSO_4$, filtradas, e concentradas em vácuo. A mistura de reação em bruto foi purificada por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-100%) para render o composto do título (117 mg, 74% 2 passos).

Passo C. Preparação de 3-(7-(2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-2(3*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de metila

[0500]O composto do título (78 mg, 53%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando 7-(2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (115 mg, 0,17 mmol), 3-bromo-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (100 mg, 0,37 mmol), CuI (10 mg, 0,052 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (15 mg, 0,10 mmol), e K_2CO_3 (75 mg, 0,54 mmol).

Passo D. Exemplo 294

[0501]O composto do título (4 mg, 80%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral D usando 3-(7-(2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-2(3*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (5 mg, 0,0059 mmol) e LiOH (2 mg, 0,083 mmol). LCMS: TR = 2,155 min, MS(ES) 829,9 (M+H).

Exemplo 295

Ácido 7-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-5-metil-1-(2-piridilmetil)indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[0502]O composto do título foi preparado seguindo o Procedimento Geral C usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg. 0,055 mmol), 7-bromo-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (30 mg, 0,112 mmol), CuI (5 mg, 0,026 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 mg, 0,056 mmol), K_3PO_4 (40 mg, 0,19 mmol).

Passo B. Exemplo 295

[0503]O composto do título (9,3 mg, 21%, 2 passos) foi preparado seguindo o mesmo procedimento conforme descrito para o Exemplo 247 usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila NaH (6 mg, 0,25 mmol) e sal de HBr 2-(Bromometil)piridina (30 mg, 0,119 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,096, 2,121 min, MS(ES) 802,9 (M+H).

Exemplo 296

Ácido 7-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-5-metil-1-(2-piridilmetil)indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-

a]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[0504]O composto do título foi preparado seguindo o Procedimento Geral C usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,056 mmol), 7-bromo-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (30 mg, 0,112 mmol), CuI (5 mg, 0,026 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 mg, 0,056 mmol), K_3PO_4 (40 mg, 0,19 mmol).

Passo B. Exemplo 296

[0505]O composto do título (5,7 mg, 13%, 2 passos) foi preparado seguindo o mesmo procedimento conforme descrito para o Exemplo 247 usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila, NaH (6 mg, 0,25 mmol) e sal de HBr 2-(Bromometil)piridina (30 mg, 0,119 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,956 min, MS(ES) 801,0 (M+H).

Exemplo 297

Ácido (*P, R*)-6-(benziloxi)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

[0506]O composto do título foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*P,R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona, 6-(benziloxi)-4-bromo-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila, CuI, (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano, e K_2CO_3 seguido por saponificação e purificação seguindo o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,337 min, MS(ES) 818,2 (M+H).

Exemplo 298

Ácido 7-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-1-oxo-6-

(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-1-(tiazol-2-ilmetil)indol-2-carboxílico

[0507]A uma solução de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (20 mg, 0,028 mmol) em DMF (2 mL) foi adicionado Cs_2CO_3 (40 mg, 0,123 mmol), KI (20 mg, 0,12 mmol), e 2-(clorometil)tiazol (25 mg, 0,19 mmol), e a reação foi aquecida até 90 °C por 4 h. A reação foi, de seguida, esfriada até à t.a. e diluída com DCM/H_2O (20 mL, 1:1). A camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com DCM (2 x 5 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos e concentrados em vácuo. O produto em bruto foi saponificado e purificado seguindo o procedimento descrito no Procedimento Geral D para render o composto do título (2,2 mg, 10%, 2 passos). LCMS: TR = 2,067 min, MS(ES) 795,0 (M+H).

Exemplo 299

Ácido (*P*, *R*)-7-(benziloxi)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

[0508]O composto do título foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*P,R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona, 7-(benziloxi)-4-bromo-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila, CuI, (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano, e K_2CO_3 seguido por saponificação e purificação seguindo o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,329 min, MS(ES) 817,9 (M+H).

Exemplo 300

7-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-1-metil-indol-2-carbonitrila

[0509]O composto do título (11,7 mg, 32%) foi preparado seguindo o

Procedimento Geral C usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (25 mg, 0,046 mmol), 7-bromo-1-metil-1*H*-indol-2-carbonitrila (17 mg, 0,068 mmol), CuI (5 mg, 0,026 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 mg, 0,056 mmol), K_3PO_4 (30 mg, 0,14 mmol). LCMS: TR = 2,221 min, MS(ES) 693,0 (M+H).

Exemplo 301

4-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-1-metil-indol-2-carbonitrila

Passo A. Preparação de 4-bromo-1-metil-1*H*-indol-2-carboxamida

[0510]O composto do título (47 mg, 47%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral E usando ácido 4-bromo-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico (100 mg, 0,39 mmol), HATU (200 mg, 0,526 mmol), DIPEA (200 mg, 1,55 mmol), e amônia em metanol (7,0 M, 0,25 mL, 1,75 mmol).

Passo B. Preparação de 4-bromo-1-metil-1*H*-indol-2-carbonitrila

[0511]Uma solução de 4-bromo-1-metil-1*H*-indol-2-carboxamida (47 mg, 0,17 mmol) em $POCl_3$ (2mL) foi aquecida até 100 °C por 2 h. A reação foi esfriada até à t.a. e vertida em gelo/$NaHCO_3$ aquoso. A camada aquosa foi extraída com DCM (3 x 10 mL), as reações orgânicas foram secas sobre $MgSO_4$, filtradas, e concentradas em vácuo. A mistura de reação em bruto foi purificada por cromatografia flash (Combi-flash Rf, Hex/EtOAc = 0-100%) para render o composto do título (32 mg, rendimento de 73%).

Passo C. Exemplo 301

[0512]O composto do título (25 mg, 65%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral C usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg. 0,056 mmol), 4-bromo-1-metil-1*H*-indol-2-carbonitrila (26 mg, 0,11 mmol), CuI (5 mg, 0,026 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 mg, 0,056 mmol),

K_3PO_4 (50 mg, 0,24 mmol). LCMS: TR = 2,276 min, MS(ES) 693,0 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 7,74 (dd, J = 8,6,1,7Hz, 1H), 7,53 – 7,43 (m, 1H), 7,40 – 7,27 (m, 2H), 7,13 – 7,02 (m, 2H), 6,65 – 6,60 (m, 2H), 4,48 (d, J = 11,6Hz, 1H), 4,32-4,14 (m, 2H), 4,05 – 4,00 (m, 4H), 3,95 (m, 3H), 3,59 (d, J = 12,4Hz, 1H), 3,46 (dt, J = 14,2,7,5Hz, 1H), 3,33 (dt, J = 14,0,7,5Hz, 1H), 2,33 (m, 5H), 2,29 (m, 1,5H), 2,26 (1,5H), 2,22-2,17 (m, 3H), 2,15 (m, 1,5H), 2,10 (m, 1,5H), 1,24 (d, J = 4,8Hz, 1,5H), 1,18 (d, J = 6,4Hz, 1,5H).

Exemplo 302

Ácido 7-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-4-metoxi-1-(2-piridilmetil)indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[0513]O composto do título (15 mg, 36%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral C usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,056 mmol), 7-bromo-4-metoxi-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (30 mg, 0,11 mmol), CuI (5 mg, 0,026 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 mg, 0,056 mmol), K_3PO_4 (40 mg, 0,19 mmol).

Passo B. Exemplo 302

[0514]O composto do título (7,2 mg, 43%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 247 usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1*H*-indol-2-carboxilato de metila, NaH (6 mg, 0,25 mmol) e sal de HBr 2-(bromometil)piridina (30 mg, 0,12 mmol). LCMS: TR = 2,061 min, MS(ES) 816,9 (M+H).

Exemplo 303

Ácido (*P, R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-carboxílico

[0515]A uma solução de ácido (*P, R*)-6-(benziloxi)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico (6 mg, 0,0072 mmol) em MeOH (3 mL) foi adicionado Pd/C (10% em peso, 2 mg, 0,0018 mmol). A reação foi submetida a fluxo com hidrogênio de seguida agitada sob H_2 por 6 h à t.a. A reação foi filtrada, concentrada em vácuo, e purificada por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN 35-95% MeCN 0,1% TFA) para render o composto do título (4 mg, rendimento de 72%). LCMS: TR = 2,007 min, MS(ES) 727,9 (M+H).

Exemplo 304

Ácido 7-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-1-(tiazol-4-ilmetil)indol-2-carboxílico

[0516]O composto do título (6,3 mg, 58%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 247 usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (10 mg, 0,014 mmol), NaH (5 mg, 0,12 mmol) e 4-(clorometil)tiazol (10 mg, 0,075 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,099, 2,129 min, MS(ES) 794,9 (M+H).

Exemplo 305

Ácido (*M, R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-hidroxi-1-

metil-1H-indol-2-carboxílico (atropisômero único)

[0517]O composto do título (3,3 mg, 59%) foi preparado seguindo o mesmo procedimento como no Exemplo 303 usando ácido (*M, R*)-6-(benziloxi)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico (6 mg, 0,0072 mmol) e Pd/C (10% em peso, 2 mg, 0,0019 mmol). LCMS: TR = 2,020 min, MS(ES) 727,9 (M+H).

Exemplo 306

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-6-carboxílico

[0518]O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento usado no Exemplo 261 Passo B substituindo 3-(bromometil)-1-metilpirrolidina por 1-(2-bromoetil)pirrolidina. LCMS: TR = método não polar: 0,976 min, MS(ES) 795,3 (M+H).

Exemplo 307

(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-2-[1-metil-2-(2H-tetrazol-5-il)indol-4-il]-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1-ona

[0519]O composto do título (4 mg, 21%) foi preparado de acordo com o procedimento para o Exemplo 235 usando (*R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-2-carbonitrila (18 mg, 0,026 mmol) e azido sódico (10 mg, 0,15 mmol). LCMS: TR = 2,145, 2,172 min, MS(ES) 736,0 (M+H).

Exemplo 308

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-

((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-6-carboxílico

[0520]O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento usado no Exemplo 261 Passo B substituindo 3-(bromometil)-1-metilpirrolidina por 4-(bromometil)tetra-hidro-2*H*-pirano. MS(ES) 796,3 (M+H); ^{1}H-RMN (MeOH-d_3) δ 8,19 (m, 1H, J = 8Hz), 7,79-7,75 (m, 2H), 7,487,47 (m, 2H) 7,31 (m, 1H, J = 8Hz), 6,62 (m, 2H), 4,50-4,47 (m, 1H), 4,30-4,28 (m, 1H) 4,06 (tr, 2H, J = 8Hz), 3,99 (m, 3H), 3,92 (m, 3H), 3,36-3,60 (m, 2H), 3,50-3,40 (m, 4H), 2,33 (m, 6H), 2,29-2,16 (s múltiplos (3H), tr (2H), total 5H), 2,08 (m, 1,5H), 2,01 (m, 1,5H), 1,54-1,46 (m, 2H), 1,45-1,40 (m, 2H), 1,31 (m, 1H), 1,23-1,19 (d múltiplo, 3H).

Exemplo 309

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(1-(2-(dimetilamino)etil)-3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-6-carboxílico

[0521]O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento usado no Exemplo 261 Passo B substituindo 3-(bromometil)-1-metilpirrolidina por 2-bromo-*N*,*N*-dimetiletan-1-amina. MS(ES) 769,3 (M+H)

Exemplo 310

Ácido (*M, R*)-6-(benziloxi)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-1-metil-1H-indol-2-carboxílico

[0522]O composto do título (5,5 mg, 92%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral D usando (*M, R*)-6-benziloxi-4-[7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-1-metil-indol-2-carboxilato de metila (6 mg, 0,0072 mmol). LCMS: TR = 2,349 min, MS(ES) 817,9 (M+H).

Exemplo 311

Ácido 7-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-1-(pirimidin-5-ilmetil)indol-2-carboxílico

[0523]O composto do título (2 mg, 31%) foi preparado de acordo com o procedimento usado no Exemplo 298 usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (6 mg, 0,0083 mmol), Cs_2CO_3 carbonato de césio (20 mg, 0,061 mmol), KI (10 mg, 0,060 mmol), e 5-(clorometil)pirimidina (20 mg, 0,15 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,006 min, MS(ES) 790,0 (M+H).

Exemplo 312

Ácido (*M, R*)-7-(benziloxi)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1H-indol-2-carboxílico

[0524]O composto do título (4 mg, 81%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral D usando (*M, R*)-7-benziloxi-4-[7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-1-metil-indol-2-carboxilato de metila (5 mg, 0,0060 mmol). LCMS: TR = 2,192 min, MS(ES) 817,9 (M+H).

Exemplo 313

Ácido 7-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-4-metoxi-1-(2-piridilmetil)indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[0525]O composto do título foi preparado seguindo o Procedimento Geral C

usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,056 mmol), 7-bromo-4-metoxi-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (30 mg, 0,11 mmol), CuI (5 mg, 0,026 mmol), (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (8 mg, 0,056 mmol), K_3PO_4 (40 mg, 0,19 mmol).

Passo B. Exemplo 313

[0526]O composto do título (12,8 mg, 28% 3 passos) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 241 usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (desde o Passo A), NaH (6 mg, 0,25 mmol) e sal de HBr 2-(bromometil)piridina (30 mg, 0,12 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,941, 1,965 min, MS(ES) 819,0 (M+H).

Exemplo 314

Ácido 7-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-1-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]indol-2-carboxílico

[0527]O composto do título (4,2 mg, 19%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 298 usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (20 mg, 0,028 mmol), Cs_2CO_3 (40 mg, 0,123 mmol), KI (20 mg, 0,12 mmol), e 3-(clorometil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol (25 mg, 0,186 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D para render o composto do título. LCMS: TR = 2,063 min, MS(ES) 793,9 (M+H).

Exemplo 315

Ácido 7-[(4*R*)-7-cloro-10-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-4-metil-1-oxo-6-

(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2-il]-1-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]indol-2-carboxílico

[0528]O composto do título (4,9 mg, 45%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 241 usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (10 mg, 0,014 mmol), NaH (3 mg, 0,12 mmol), e 2-(clorometil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (10 mg, 0,076 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,072 min, MS(ES) 793,9 (M+H).

Exemplo 316

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1,3-dimetil-1*H*-indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de 7-bromo-3-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[0529]A uma solução de cloridrato de (2-bromofenil)hidrazina (223 mg, 1,0 mmol) em MeOH (5 mL) foi adicionado piruvato de etila (0,1 mL, 116 mg 1,0 mmol) seguido por HCl conc. (5 mL). A mistura de reação foi agitada a 70 °C por 4 h e de seguida esfriada até à t.a., extinta com solução de $NaHCO_3$ aq. sat. e extraída com DCM (3 x 5 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-100%) para render o composto do título (227 mg, rendimento de 85%). LCMS: TR = 1,618 min, MS(ES) 268,0 (M+H).

Passo B. Preparação de 7-bromo-1,3-dimetil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[0530]O composto do título (38 mg, rendimento de 37%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral G usando 7-bromo-3-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (100 mg, 0,37 mmol). LCMS: TR = 1,828 min, MS(ES) 282,0 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, $CDCl_3$) δ 7,50 (d, J = 7,9Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,5Hz, 1H), 6,87 (t, J = 7,8Hz,

1H), 4,25 (m, 3H), 3,87 (m, 3H), 2,44 (m, 3H).

Passo C. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1,3-dimetil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[0531]O composto do título (20 mg, 33%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B, usando 7-bromo-1,3-dimetil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (35 mg, 0,124 mmol) e (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (44,6 mg, 0,083 mmol). LCMS: TR = 2,244, 2,267 min, MS(ES) 739,9 (M+H).

Passo D. Exemplo 316

[0532]O composto do título (3,1 mg, 15%) foi preparado seguindo o Procedimento geral D usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1,3-dimetil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (20 mg, 0,027 mmol). LCMS: TR = 2,096 min, MS(ES) 726,0 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, $CDCl_3$) δ 7,78 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,74-7,68 (m, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H), 7,23-7,10 (m, 2H), 6,64-6,59 (m, 2H), 4,52-4,46 (m, 1H), 4,30-4,25 (m, 2H), 4,13-4,11 (m, 4H), 4,01-3,97 (m, 4H), 3,42-3,36 (m, 2H), 2,63-2,61 (m, 3H), 2,39-2,32 (m, 9H), 2,24-2,15 (m, 5H), 1,31-1,28 (m, 3H).

Exemplo 317

Ácido (*R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1,6-dimetil-1*H*-indol-2-carboxílico

[0533]O composto do título foi preparado de acordo com o Procedimento Geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2*H*)-ona e 4-bromo-1,6-dimetil-1H-indol-2-carboxilato de metila seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,71 min, MS(ES) 726,2 (M+H)(LC método III).^{1}H

RMN (400Mhz, Clorofórmio-*d*)δ 7,68 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,60 (m, 2H), 4,40 (dd, J = 12,4,3,6Hz, 1H), 4,19 (d, J = 4,8Hz, 1H), 4,03 – 3,96 (m, 5H), 3,90 (m, 3H), 3,58 (d, J = 12,4Hz, 1H), 3,49 – 3,31 (m, 2H), 2,51 (m, 3H), 2,30 (m, 6H), 2,21 – 2,17 (m, 5H), 2,04 (m, 3H), 1,24 (d, J = 6,4Hz, 3H).

Exemplo 318

Ácido (*R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico.

Passo A. Preparação de (*R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[0534]O composto do título foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona e 4-bromo-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila. MS(ES) 842,3 (M+H).

Passo B. Preparação de (*R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[0535]O composto do título (77 mg, 90%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 261 Passo A usando (*R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (100 mg, 0,12 mmol) e TBAF (0,59 mL, 0,59 mmol). MS(ES) 712,2 (M+H).

Passo C. Exemplo 318

[0536]O composto do título (17 mg, 38% 2 passos) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 261 Passo B usando (*R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (41 mg, 0,057 mmol), NaH (5 mg, 0,113 mmol) e 1-(2-bromoetil)pirrolidina (20 mg, 0,113 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 0,863 min (LC método IV), MS(ES) 795,8 (M+H); ^{1}H RMN (DMSO, 400Mhz) δ (ppm) 7,79 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,38 (t, J = 8,4Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,70 (m, 2H), 4,59-4,40 (m, 2H), 4,20-4,11 (m, 1H), 4,04 (m, 3H), 3,97-3,93 (m, 2H), 3,65-3,60 (m, 2H), 3,55-3,50 (m, 2H), 3,12-2,90 (m, 2H), 2,53 (m, 3H), 2,22 (m, 6H), 2,18 (m, 2H), 2,05 (d, J = 4,0Hz, 3H), 2,03-1,90 (m, 2H), 2,05 (m, 3H), 1,85-1,82 (m, 2H), 1,08-1,05 (m, 4H).

Exemplo 319

Ácido 4-((M, *R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-7-((1-metilpirrolidin-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de (*M*, *R*)-7-(benziloxi)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[0537]O composto do título foi preparado de acordo com o Procedimento Geral B usando (*M*, *R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2*H*)-ona e 7-(benziloxi)-4-bromo-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila. LCMS: TR = 1,772 min, MS(ES) 831,8 (M+H)(LC método II).

Passo B. Preparação de (*M*, *R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-7-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[0538]A uma solução de (*R*)-7-(benziloxi)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (25 mg, 0,030 mmol) em MeOH (5 mL) foi adicionado Pd/C (10% em peso, 5 mg, 0,0046 mmol), e a reação foi agitada por 18 h sob atmosfera de H_2 à t.a. A mistura de reação foi filtrada através de celite e concentrada para render o composto do título (21 mg, 94%). LCMS: TR = 2,090 min, MS(ES) 742,0 (M+H).

Passo C. Exemplo 319

[0539]O composto do título (4,0 mg, 36%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral H usando (*M*, *R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-7-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (10 mg, 0,014 mmol) e 3-(bromometil)-1-metilpirrolidina (10 mg, 0,056 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,825 min, MS(ES) 825,0 (M+H).

Exemplo 320

Ácido 7-((*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[0540]O composto do título (3,0 mg, 27%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (10 mg, 0,014 mmol) e 3-(bromometil)-1-metilpirrolidina (10 mg, 0,056 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral K. LCMS: TR = 1,876 min, MS(ES) 795,0 (M+H).

Exemplo 321

Ácido (*M*, *R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-

6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de (*M*, *R*)-4-(benziloxi)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[0541]O composto do título foi preparado de acordo com o Procedimento Geral B usando (*M*, *R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2*H*)-ona e 4-(benziloxi)-7-bromo-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila. MS(ES) 832,2 (M+H).

Passo B. Preparação de (*M*, *R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[0542]O composto do título (17 mg, 45%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 319 Passo B usando (*M*, *R*)-4-(benziloxi)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (42 mg, 0,051 mmol) e Pd/C (10% em peso, 20 mg, 0,019 mmol). LCMS: TR = 1,944 min, MS(ES) 727,9 (M+H).

Passo C. Exemplo 321

[0543]O composto do título (4,4 mg, 64%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral D usando (*M*, *R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (7 mg, 0,0094 mmol). LCMS: TR = 1,946 min, MS(ES) 727,9 (M+H).

Exemplo 322

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-(2-

(dimetilamino)etil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[0544]O composto do título (2,9 mg, 27%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (10 mg, 0,014 mmol) e 2-bromo-*N*,*N*-dimetiletan-1-amina (10 mg, 0,066 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,861, 1,882 min, MS(ES) 769,0 (M+H).

Exemplo 323

Ácido (*M*, *R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-7-(2-metoxietoxi)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

[0545]O composto do título (4,3 mg, 41%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral H usando (*M*, *R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-7-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (10 mg, 0,014 mmol) e 1-bromo-2-metoxietano (10 mg, 0,072 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,044 min, MS(ES) 786,0 (M+H).

Exemplo 324

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[0546]O composto do título (44 mg, 61%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral C usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-

metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (54 mg, 0,1 mmol) e 7-bromo-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (80 mg, 0,3 mmol). LCMS: TR = 2,221 min, MS(ES) 726,0 (M+H).

Passo B. Exemplo 324

[0547]O composto do título (6 mg, 53%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (10 mg, 0,014 mmol) e 4-(bromometil)tetra-hidro-2*H*-pirano (5 mg, 0,028 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,217 MS(ES) 809,8 (M+H); ^{1}H RMN (500Mhz, DMSO-d_6) δ 7,76 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,48 (m, 0,75H), 7,44 (m, 0,25H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 6,98 (d, J = 8,7Hz, 1H), 6,69 (m, 1,5H), 6,68 (m, 0,5H), 4,33-4,26 (m, 2H), 4,25-4,18 (m, 2H), 3,78 (m, 1,5H), 3,76 (m, 0,5H), 3,75 (m, 1H), 3,63-3,60 (m, 1H), 3,33-3,13 (m, 3H), 3,06-2,91 (m, 3H), 2,37 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,23 (m, 6H), 2,14 (m, 0,5H), 2,13 (m, 1H), 2,08 (m, 1,5H), 2,06-1,96 (m, 4H), 1,93 (m, 1H), 1,90 (m, 0,5H), 1,83 (m, 1,5H), 1,17-1,08 (m, 3H), 1,05-0,96 (m, 2H), 0,93-0,75 (m, 3H).

Exemplo 325

Ácido (*M*, *R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-(2-metoxietoxi)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

[0548]O composto do título (3,6 mg, 33%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral H usando (*M*, *R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (10 mg, 0,013 mmol) e 1-bromo-2-metoxietano (10 mg, 0,072 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,047 min, MS(ES) 786,0

(M+H).

Exemplo 326

Ácido 7-((*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-((tetra-hidrofuran-2-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[0549]O composto do título (2,7 mg, 25%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (10 mg, 0,014 mmol) e 2-(bromometil)tetra-hidrofuran (10 mg, 0,061 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,105 min, MS(ES) 781,9 (M+H).

Exemplo 327

Ácido (*P*, *R*)-7-(Benziloxi)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

[0550]O composto do título foi preparado de acordo com o Procedimento Geral B usando (*P*, *R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona e 7-(benziloxi)-4-bromo-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de metila seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,99 min, MS(ES) 818,0 (M+H)(LC método III).^{1}H RMN (400Mhz,Clorofórmio-*d*)δ 7,66 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,47 – 7,22 (m, 7H), 6,93 (d, J = 8,4Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,4Hz, 1H), 6,60 (m, 2H), 5,20 (m, 2H), 4,48 – 4,26 (m, 5H), 3,97 – 3,94 (m, 5H), 3,78 – 3,27 (m, 3H), 2,29 (m, 6H), 2,20 – 2,16 (m, 5H), 2,03 (m, 3H), 1,13 (d, J = 6,4Hz, 3H).

Exemplo 328

Ácido (*M*, *R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-6-(2-

metoxietoxi)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de (*M*, *R*)-6-(benziloxi)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[0551]O composto do título foi preparado de acordo com o Procedimento Geral B usando (*M, R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona e 6-(benziloxi)-4-bromo-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de metila seguido por saponificação usando o Procedimento Geral K. LCMS: TR = 1,823 min, MS(ES) 831,8 (M+H)(LC metodo II).

Passo B. Preparação de (*M*, *R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-6-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[0552]O composto do título (34 mg, 77%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 319 Passo B usando (*M, R*)-6-(benziloxi)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (50 mg, 0,060 mmol) e Pd/C (10% em peso, 7 mg, 0,0065 mmol). LCMS: TR = 2,067 min, MS(ES) 742,0 (M+H).

Passo C. Exemplo 328

[0553]O composto do título (5,1 mg, 60%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral H usando (*M, R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-6-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (8 mg, 0,011 mmol) e 1-bromo-2-metoxietano (10 mg, 0,072 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral K. LCMS: TR = 2,029 min, MS(ES) 786,0 (M+H).

Exemplo 329

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-(pirimidin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[0554]O composto do título (3,6 mg, 17%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (10 mg, 0,014 mmol) e 2-(clorometil)pirimidina (20 mg, 0,16 mmol), seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,026 min, MS(ES) 790,0 (M+H).

Exemplo 330

Ácido 7-((*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[0555]O composto do título (7 mg, 62%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (10 mg, 0,014 mmol) e bromidrato de 3-(bromometil)-1-metilpirrolidina (7 mg, 0,028 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,962 MS(ES) 808,9 (M+H); ^{1}H RMN (500Mhz, DMSO-d_6) δ 9,69 (s l, 1H), 7,90-7,73 (m, 1H), 7,60-7,47 (m, 1H), 7,41-7,29 (m, 2H), 7,28-7,16 (m, 0,5H), 7,09-6,98 (m, 0,5H), 6,71 (m, 2H), 4,58-4,49 (m, 3H), 4,42-4,09 (m, 3H), 4,08-4,01 (m, 1H), 3,99 (m, 3H), 3,77 (m, 1,5H), 3,75 (m, 1,5H), 3,30-3,13 (m, 3H), 2,75-2,62 (m, 3H), 2,37 (m, 1,5H), 2,35 (m, 1,5H), 2,24 (m, 6H), 2,12 (m, 1,5H), 2,07 (m, 1,5H), 2,06-2,04 (m, 2H), 2,04-2,03 (m, 1H), 2,03-2,01 (m, 2H), 1,99 (m, 1,5H), 1,91 (m, 1,5H), 1,17-1,05 (m, 3H).

Exemplo 331

Ácido 4-((*M*, *R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-

6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-6-((1-metilpirrolidin-3-il)metoxi)-1*H*-indol-2-carboxílico

[0556]O composto do título (4,1 mg, 46%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral H usando (*M*, *R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-6-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (8 mg, 0,011 mmol) e 3-(bromometil)-1-metilpirrolidina (10 mg, 0,056 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,795 min, MS(ES) 825,0 (M+H).

Exemplo 332

(*R*)-7-(7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1,5-dimetil-1*H*-indol-2-carboxamida

[0557]O composto do título (7 mg, 70%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral E usando ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1,5-dimetil-1*H*-indol-2-carboxílico (10 mg, 0,014 mmol) e amônia em MeOH (7,0 M, 0,25 mL). LCMS: TR = 2,017, 2,043 min, MS(ES) 724,9 (M+H).

Exemplo 333

Ácido (*M, R*)-5-(Benziloxi)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

[0558]O composto do título foi preparado de acordo com o Procedimento Geral B usando (*M*, *R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2*H*)-ona e 5-(benziloxi)-7-bromo-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila seguido por saponificação usando o

Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,430, 2,457 min, MS(ES) 817,8 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 7,68 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,32 – 7,30 (m, 7H), 7,14 (m, 1H), 6,93 (d, J = 8,8Hz, 1H), 6,61 (m, 1,5H), 6,59 (m, 0,5H), 5,07 (m, 2H), 4,24 – 4,17 (m, 3H), 4,03 – 3,88 (m, 7H), 3,41 – 3,29 (m, 3H), 2,29 (m, 6H), 2,22 – 2,18 (m, 5H), 2,03 (m, 3H), 1,25 (d, J = 6,0Hz, 2H), 1,18 (d, J = 6,0Hz, 1H).

Exemplo 334

Ácido (*M*, *R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-6-metoxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

[0559]O composto do título (4,8 mg, 48%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral H usando (*M*, *R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-6-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (10 mg, 0,0138 mmol) e MeI (5 mg, 0,035 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,034 min, MS(ES) 742,0 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 7,72 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,80 – 6,72 (m, 2H), 6,63 (m, 2H), 4,46 – 4,36 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,05 (m, 3H), 4,02-3,94 (m, 5H), 3,93 (m, 3H), 3,59 (d, J = 12,4Hz, 1H), 3,48-3,30 (m, 2H), 2,32 (m, 6H), 2,27 – 2,17 (m, 5H), 2,08 (m, 3H), 1,25 (d, J = 6,2Hz, 3H).

Exemplo 335

(*R*)-3-(7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-*N*-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-6-carboximidamida

[0560]A uma solução de (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-6-carbonitrila (15 mg, 0,02 mmol) em EtOH (1 mL) à t.a. foi adicionado $NH_2OH.HCl$ (6 mg, 0,088 mmol) seguido por

K_2CO_3 (9 mg, 0,066 mmol). A mistura foi aquecida a 80 °C por 8 h e de seguida foi concentrada em vácuo. O material em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN até 35-95% MeCN 0,1% TFA) para render o composto do título (12 mg, 75%). LCMS: TR = 1,791 min, MS(ES) 726,0 (M+H).

Exemplo 336

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1,3,5-trimetil-1*H*-indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de 7-bromo-1,3,5-trimetil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[0561]O composto do título (52 mg, 88%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral G usando ácido 7-bromo-5-metil-1*H*-indol-2-carboxílico (51 mg, 0,20 mmol) e MeI (39 µL, 0,80 mmol). LCMS: TR = 1,783 min, MS(ES) 296,2 (M+H).

Passo B. Exemplo 336

[0562]O composto do título (11 mg, 30%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral C usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol) e 7-bromo-1,3,5-trimetil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (18 mg, 0,06 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,137 MS(ES) 739,9 (M+H); ^{1}H RMN (500Mhz, DMSO-d_6) δ 7,83-7,68 (m, 1H), 7,48 (m, 0,5H), 7,43 (m, 0,5H), 7,33-7,24 (m, 1H), 7,16 (m, 0,5H), 6,94 (m, 0,25H), 6,93 (m, 0,25H), 6,69 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 4,36-4,27 (m, 1H), 4,26-4,09 (m, 1H), 4,02-3,93 (m, 2H), 3,91 (m, 1,5H), 3,92 (m, 1,5H), 3,80 (m, 0,75H), 3,77 (m, 0,75H), 3,76 (0,75H), 3,75 (m, 0,75H), 3,71-3,61 (m, 2H), 3,21-3,11 (m, 1H), 2,39 (m, 1,5H), 2,36 (m, 1,5H), 2,22 (m, 6H), 2,10 (m, 1,5H), 2,08 (m, 1,5H), 2,06-2,03 (m, 2H), 1,96 (m, 1,5H), 1,94 (m, 1,5H), 1,91 (m, 3H), 1,87 (m, 1,5H), 1,15 (d, J = 6,2Hz, 1,5H), 1,04 (d, J = 6,2Hz,

1,5H).

Exemplo 337

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de (*R*)-*N*'-acetil-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carbo-hidrazida

[0563]O composto do título (32 mg, 74%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral E usando ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico (40 mg, 0,056 mmol) e aceto-hidrazida (15 mg, 0,20 mmol). LCMS: TR = 2,098 min, MS(ES) 768,0 (M+H).

Passo B. Exemplo 337

[0564](*R*)-*N*'-acetil-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carbo-hidrazida (10 mg, 0,013 mmol) foi dissolvida em $POCl_3$ (1 mL) e aquecida até 95 °C por 1 h. A mistura de reação foi esfriada até à t.a., vertida em gelo/$NaHCO_3$ aquoso (50 mL), e a mistura foi, de seguida, agitada por 15 min. A camada aquosa foi extraída com DCM (3 x 15 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre $MgSO_4$, filtrados e concentrados. A mistura de reação em bruto foi purificada por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN 35-95% MeCN 0,1% TFA) para render o composto do título (5,3 mg, 54%). LCMS: TR = 2,051 min, MS(ES) 750,0 (M+H).

Exemplo 338

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-(piridin-2-

ilmetil)-1*H*-indol-6-carboxílico

Passo A. Preparação de 3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-5-carboxilato de metila

[0565]O composto do título (107 mg, 71%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral G usando 3-bromo-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (100 mg, 0,39 mmol) e (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (0,11 mL, 98,5 mg, 0,59 mmol). LCMS: TR = 1,977 min, MS(ES) 384,0 (M+H).

Passo B. Preparação de (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-5-carboxilato de metila

[0566]O composto do título (93 mg, 82%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando 3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (78 mg, 0,20 mmol) e (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (60,8 mg, 0,11 mmol). LCMS: TR = 2,393 min, MS(ES) 842,0 (M+H).

Passo C. Preparação de (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-5-carboxilato de metila

[0567]A uma solução de (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (110 mg, 0,13 mmol) em THF (0,5 mL) foi adicionado TBAF (1,18 mL, 1,17 mmol, 1,0 M em THF), e a mistura de reação foi agitada a 40 °C por 24 h. A reação foi extinta com solução de NH_4Cl aq. sat. e extraída com EtOAc (3 x 5 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash

Rf, gradiente de DCM/MeOH = 0-10%) para render o composto do título (40 mg, 43%). LCMS: TR = 2,077 min, MS(ES) 711,9 (M+H).

Passo D. Exemplo 338

[0568]O composto do título (7 mg, 81%, 2 passos) foi preparado seguindo o Procedimento Geral G, usando (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (8 mg, 0,011 mmol) e bromidrato de 2-(bromometil)piridina (4,2 mg, 0,017 mmol) seguida pelo Procedimento Geral D.LCMS: TR = 1,887 min, MS(ES) 789,0 (M+H).^{1}H RMN (500Mhz, DMSO-d_6) δ 8,52 (m, 2H), 8,11 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 7,82 (t, J = 7,3Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,7Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,1Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,37-7,34 (m, 2H), 7,28 (d, J = 8,6Hz, 2H), 7,16 (t, J = 7,1Hz, 2H), 6,71 (m, 4H), 5,63 (m, 4H), 4,50-4,47 (m, 2H), 4,16-4,13 (m, 2H), 3,97 (m, 4H), 3,77-3,76 (m, 6H), 3,70 (d, J = 13,0Hz, 1H), 3,66 (d, J = 13,1Hz, 1H), 3,32-3,29 (m, 2H), 3,25-3,20 (m, 2H), 2,23 (m, 12H), 2,11 (m, 3H), 2,07-2,04 (m, 4H), 2,02 (m, 3H), 1,96 (m, 3H), 1,87 (m, 3H), 1,07 (d, J = 6,2Hz, 6H).

Exemplo 339

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1,3,5-trimetil-1*H*-indol-2-carboxílico

[0569]O composto do título (13 mg, 35%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral C usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol) e 7-bromo-1,3,5-trimetil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (18 mg, 0,06 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,191 MS(ES) 738,0 (M+H).

Exemplo 340

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-

(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-(2-(dimetilamino)etil)-1*H*-indol-6-carboxílico

[0570]O composto do título (4,3 mg, 37%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral G usando (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-5-carboxilato de metila e bromidrato de 2-bromo-*N*,*N*-dimetiletan-1-amina (5,4 mg, 0,023 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,824 min, MS(ES) 769,0 (M+H).

Exemplo 341

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indol-7-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

[0571]Uma solução de ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico (10 mg, 0,014 mmol) e *N*-isociano-1,1,1-trifenil-λ^5-fosfanimina (20 mg, 0,066 mmol) em DCM (2 mL) foi agitada a 40 °C por 7 dias. A mistura de reação foi, de seguida, diluída com DCM (10 mL), lavada com H_2O (5 mL), seca por passagem através de um separador de fase, e concentrada. A mistura de reação em bruto foi purificada por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN 35-95% MeCN 0,1% TFA) para render o composto do título (4,4 mg, 43%). LCMS: TR = 2,083 min, MS(ES) 736,0 (M+H).

Exemplo 342

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-

dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila

[0572]O composto do título (252 mg, 94%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 319 Passo B usando (*R*)-5-(benziloxi)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (300 mg, 0,35 mmol) e Pd/C (10% em peso, 40 mg, 0,037 mmol). LCMS: TR = 2,093 min, MS(ES) 755,8 (M+H).

Passo B. Exemplo 342

[0573]O composto do título (13,6 mg, 69%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral H usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (20 mg, 0,026 mmol) e MeI (10 mg, 0,070 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,028 min, MS(ES) 742,0 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 7,73 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,40 – 7,29 (m, 2H), 7,10 (d, J = 2,3Hz, 0,66H), 7,06 (d, J = 2,3Hz, 0,34H), 6,88-6,83 (m, 1H), 6,63 (m, 1,3H), 6,61 (m, 0,7H), 4,47-4,18 (m, 2H), 4,06 – 3,95 (m, 7H), 3,91 (m, 0,7H), 3,90 (m, 0,3H), 3,87 (m, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,58 (d, J = 12,2Hz, 0,3H), 3,53 (d, J = 12,2Hz, 0,7H), 3,45 – 3,30 (m, 2H), 2,32 (m, 6H), 2,28 (m, 3H), 2,22-2,15 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,30 (d, J = 6,5Hz, 2H), 1,22 (d, J = 6,6Hz, 1H).

Exemplo 343

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-6-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

[0574]O composto do título (2,8 mg, 26%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 341 usando ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-

3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-6-carboxílico (10 mg, 0,014 mmol) e *N*-isociano-1,1,1-trifenil-λ^5-fosfanimina (20 mg, 0,066 mmol). LCMS: TR = 2,115 min, MS(ES) 736,0 (M+H).

Exemplo 344

Ácido (*M*, *R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-7-metoxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

[0575]O composto do título (7,1 mg, 71%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral H usando (*M*, *R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-7-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (10 mg, 0,014 mmol) e MeI (5 mg, 0,035 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,044 min, MS(ES) 742,0 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 7,71 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,21 (m, 1H), 6,95 (d, J = 8,1Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,2Hz, 1H), 6,62 (m, 2H), 4,37 (m, 4H), 4,17 (m, 1H), 4,04 – 3,94 (m, 8H), 3,54 (d, J = 12,5Hz, 1H), 3,46-3,27 (m, 2H), 2,32 (m, 6H), 2,26 (m, 3H), 2,24 – 2,14 (m, 2H), 2,08 (m, 3H), 1,27 (d, J = 6,4Hz, 3H).

Exemplo 345

Ácido (*P*, *R*)-5-(Benziloxi)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

[0576]O composto do título foi preparado de acordo com o Procedimento Geral B usando (*P*, *R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona e 5-(benziloxi)-7-bromo-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de metila seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,430, 2,457 min, MS(ES) 817,8 (M+H).

Exemplo 346

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

[0577]O composto do título (2,2 mg, 21%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 341 usando ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico (10 mg, 0,014 mmol) e *N*-isociano-1,1,1-trifenil-λ^5-fosfanimina (20 mg, 0,066 mmol). LCMS: TR = 2,043 min, MS(ES) 736,0 (M+H).

Exemplo 347

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-indol-4-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

[0578]O composto do título (1,8 mg, 17%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 341 usando ácido (*R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico (10 mg, 0,014 mmol) e *N*-isociano-1,1,1-trifenil-λ^5-fosfanimina (20 mg, 0,066 mmol). LCMS: TR = 2,089 min, MS(ES) 735,9 (M+H).

Exemplo 348

Ácido (*P*, *R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-6-fluoro-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico

[0579]O composto do título foi preparado de acordo com o Procedimento Geral B usando (*P*, *R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona e 3-bromo-6-fluoro-

1-metil-1H-indol-5-carboxilato de metila seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,176 min, MS(ES) 729,9 (M+H).

Exemplo 349

Ácido (*M*, *R*)-8-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-2-naftóico

[0580]O composto do título foi preparado de acordo com o Procedimento Geral B usando (*M*, *R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona e 8-bromo-2-naftoato de metila seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,233 min, MS(ES) 708,9 (M+H).

Exemplo 350

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-5-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

[0581]O composto do título (12 mg, 60%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral G usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-5-(1*H*-tetrazol-5-il)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (20 mg, 0,03 mmol) e MeI (4 µL, 0,05 mmol) e isolado como o primeiro isômero a eluir por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN até 40-90% MeCN 0,1% TFA). LCMS: TR = 2,033 min, MS(ES) 750,0 (M+H).

Exemplo 351

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1,3-dimetil-1*H*-indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-

hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[0582]O composto do título (35 mg, 94%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral C usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol) e 7-bromo-4-metoxi-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (43 mg, 0,15 mmol). LCMS: TR = 2,116 min, MS(ES) 742,0 (M+H).51.

[0583]O composto do título (6 mg, rendimento de 53%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral G usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (15 mg, 0,02 mmol) e MeI (5 µL, 0,08 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,766 MS(ES) 756,0 (M+H).

Exemplo 352

Ácido (*R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de 4-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[0584]O composto do título (115 mg, 76%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral G usando 4-bromo-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (100 mg, 0,39 mmol) e (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (0,11 mL, 98,5 mg, 0,59 mmol).

Passo B. Preparação de (*R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[0585]O composto do título (125 mg, 99%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando 4-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-2-

carboxilato de metila (96 mg, 0,25 mmol) e (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (85 mg, 0,139 mmol). LCMS: TR = 2,466 min, MS(ES) 842,0 (M+H).

Passo C. Preparação de (*R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[0586]A uma solução de (*R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (125 mg, 0,148 mmol) em THF (0,5 mL) foi adicionado TBAF (3,7 mL, 3,7 mmol, 1,0 M em THF), e a mistura de reação foi irradiada sob micro-ondas por 10 h a 120 °C. A reação foi esfriada até à t.a., extinta com solução de NH_4Cl aq. sat. e extraída com EtOAc (3 x 5 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O resíduo foi redissolvido em THF (6 mL) e MeOH (0,6 mL) de seguida trimetilsililadiazometano (0,114 mL, 0,228 mmol, 2,0 M em Et_2O) foi adicionado. Depois de 1 h de agitação à t.a., a reação foi extinta com ácido acético glaciar e de seguida foi concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de DCM/MeOH = 0-10%) (57 mg, rendimento de 54%, 2 passos). LCMS: TR = 2,090 min, MS(ES) 712,0 (M+H).

Passo D. Exemplo 352

[0587]O composto do título (8 mg, 53%, 2 passos) foi preparado seguindo o Procedimento Geral G usando (*R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (13 mg, 0,019 mmol) e 2-(bromometil)piridina bromidrato de (6,2 mg, 0,025 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,869 min, MS(ES) 788,9 (M+H).

Exemplo 353

Ácido (*R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[0588]O composto do título (11 mg, 75%, 2 passos) foi preparado seguindo o Procedimento Geral G usando (*R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (13 mg, 0,019 mmol) e 1-bromo-2-metoxietano (3 µL, 4,4 mg, 0,032 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,040 min, MS(ES) 756,0 (M+H).

Exemplo 354

(*R*)-7-(7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-2-carboxamida

[0589]O composto do título (4,5 mg, 45%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral E usando ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-2-carboxílico (10 mg, 0,013 mmol) e amônia em MeOH (7,0 M, 0,25 mL). LCMS: TR = 2,012 min, MS(ES) 754,9 (M+H).

Exemplo 355

Ácido (*M*, *R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-6-fluoro-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico

[0590]O composto do título foi preparado de acordo com o Procedimento Geral B usando (*M*, *R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona e 3-bromo-6-fluoro-1-metil-1H-indol-5-carboxilato de metila seguido por saponificação usando o

Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,74 min, MS(ES) 730,0 (M+H)(LC método III).

Exemplo 356

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-isopropil-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-isopropil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[0591]O composto do título (22 mg, 58%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral C usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol) e 7-bromo-5-isopropil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (45 mg, 0,15 mmol). LCMS: TR = 2,295 min, MS(ES) 754,0 (M+H).

Passo B. Exemplo 356

[0592]O composto do título (12 mg, 80%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral G usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-isopropil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (15 mg, 0,02 mmol) e MeI (5 µL, 0,08 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,186 MS(ES) 754,0 (M+H).

Exemplo 357

(*R*)-7-(7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxamida

[0593]A uma solução de ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxílico (20 mg, 0,028 mmol)

em DCM (1 mL) foi adicionado DMF (1 µL) e cloreto de oxalila (3,8 µL), sequencialmente. A mistura de reação foi agitada por 30 min à t.a. e de seguida foi concentrada. O resíduo foi dissolvido em DCM (1 mL) seco e amônia (10 µL, 0, 5M em 1,4-dioxano) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada à t.a. por 15 min e de seguida foi concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN desde 50% até 100% CH_3CN por 5 min, 0,1% TFA) para dar o composto do título (16 mg, 80%). MS(ES) 712,1 (M+H), Rf = 0,88

Exemplo 358

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-5-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

[0594]O composto do título (4 mg, 20%) foi isolado como o segundo isômero a eluir em conjunto com o Exemplo 350. LCMS: TR = 2,110 min, MS(ES) 749,9 (M+H).

Exemplo 359

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-isopropil-1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[0595]O composto do título (16 mg, 96%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral G usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-isopropil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (15 mg, 0,02 mmol) e bromidrato de 2-(bromometil)piridina (7,6 mg, 0,03 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,971 MS(ES) 831,0 (M+H).

Exemplo 360

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[0596]O composto do título (7,2 mg, rendimento de 64%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (10 mg, 0,014 mmol) e 2-(clorometil)-6-metoxipiridina (10 mg, 0,064 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,105 min, MS(ES) 819,0 (M+H).

Exemplo 361

(*R*)-3-(7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-*N*-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-5-carboxamida

[0597]A uma solução de ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico (115 mg, 0,16 mmol) em DCM (3 mL) foi adicionado NMM (18 mg, 0,18 mmol), cloridrato de hidroxilamina (13 mg, 0,18 mmol) e DMAP (2 mg, 0,02 mmol). A mistura de reação foi agitada à t.a. por 12h e de seguida extinta com água (5 mL). A mistura foi extraída com DCM (3x5 mL). A camada orgânica foi seca e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN até 35-95% MeCN 0,1% TFA) para render o composto do título (49 mg, 42%). LCMS: TR = 1,897 min, MS(ES) 726,9 (M+H).

Exemplo 362

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-7-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

[0598]O composto do título (11 mg, 54%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral G usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-7-(1*H*-tetrazol-5-il)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-

di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (20 mg, 0,03 mmol) e iodeto de metila (4 µL, 0,05 mmol) e isolado como o primeiro isômero a eluir. LCMS: TR = 2,074 min, MS(ES) 750,0 (M+H).

Exemplo 363

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-((5-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[0599]O composto do título (8,9 mg, 80%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (10 mg, 0,014 mmol) e 2-(clorometil)-5-metilpiridina (10 mg, 0,070 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,885 min, MS(ES) 802,9 (M+H).

Exemplo 364

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-isopropil-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[0600]O composto do título (12 mg, 75%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral G usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-isopropil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (15 mg, 0,02 mmol) e 1-bromo-2-metoxietano (4,2 mg, 0,03 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,208 MS(ES) 798,0 (M+H).

Exemplo 365

Ácido (*R*)-6-cloro-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico

[0601]O composto do título foi preparado de acordo com o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona e 3-bromo-6-cloro-1-metil-1H-indol-5-carboxilato de metila seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,81 min, MS(ES) 745,9 (M+H).(LC método III).

Exemplo 366

(*R*)-3-(7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carbo-hidrazida

[0602]A uma solução de (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (15 mg, 0,02 mmol) em DMF (1 mL) foi adicionado hidrato de hidrazina (0,5 mL, 2,4 mmol, solução a 50%), e a mistura foi aquecida a 60 °C por 6 h. A reação foi extinta com água (5 mL) e extraída com CH_2Cl_2 (3x5 mL). A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4 anidro) e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN até 35-95% MeCN 0,1% TFA) para render o composto do título (13 mg, 89%). LCMS: TR = 1,768 min, MS(ES) 726,0 (M+H).

Exemplo 367

Ácido (*R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-(2-morfolinoetil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[0603]O composto do título (2,5 mg, 16%, 2 passos) foi preparado seguindo o Procedimento Geral G usando (*R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (13 mg, 0,019 mmol) e cloridrato de 4-(2-

cloroetil)morfolina (5,1 mg, 0,027 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,843 min, MS(ES) 811,0 (M+H).

Exemplo 368

Ácido (*P*, *R*)-8-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-2-naftóico

[0604]O composto do título foi preparado de acordo com o Procedimento Geral I usando (*P*, *R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona e 8-bromo-2-naftoato de metila seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,237 min, MS(ES) 708,9 (M+H).

Exemplo 369

Ácido (*R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[0605]O composto do título (3 mg, 20%, 2 passos) foi preparado seguindo o Procedimento Geral G usando (*R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (13 mg, 0,019 mmol) e bromidrato de 1-(2-bromoetil)pirrolidina (10,2 mg, 0,039 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,855 min, MS(ES) 795,0 (M+H).

Exemplo 370

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-6-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

[0606]O composto do título (14 mg, 69%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral G usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-6-(1*H*-tetrazol-5-il)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-

di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (20 mg, 0,03 mmol) e MeI (4 µL, 0,05 mmol). LCMS: TR = 2,125 min, MS(ES) 750,0 (M+H).

Exemplo 371

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-((4-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[0607]O composto do título (6,6 mg, rendimento de 60%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (10 mg, 0,014 mmol) e 2-(clorometil)-4-metilpiridina (10 mg, 0,070 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,842, 1,862 min, MS(ES) 802,9 (M+H).

Exemplo 372

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-7-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

[0608]O composto do título (6 mg, 30%) foi isolado como o segundo isômero a eluir em conjunto com o Exemplo 362. LCMS: TR = 2,119 min, MS(ES) 749,9 (M+H).

Exemplo 373

Ácido 3-(8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(4,6-dimetil-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirimidin-5-il)-1-oxo-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-2(3*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico

Passo A. Preparação de 2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina

[0609]A mistura de 2-((benziloxi)metil)-5-bromo-4,6-dimetilpirimidina (800 mg, 2,26 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolane) (864 mg, 3,4 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (165 mg, 0,23 mmol) e KOAc (353 mg, 4,5 mmol) em 1,4-dioxano

(20 mL) foi aspergida por 1 min com gás de N_2. A mistura de reação foi agitada a 100 °C por 15 h. A mistura de reação foi esfriada até à t.a., extinta com H_2O e extraída com EtOAc. A solução orgânica combinada foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada *em vácuo.* O resíduo em bruto foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-25%) para render o composto do título (560 mg, 70%).

Passo B. Preparação de sal de potássio 2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetil-5-(trifluoro-l4-boranil)pirimidina

[0610]A uma solução de 2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (2,2 g, 6,2 mmol) em MeOH (30 mL) foi adicionado KH_2F aquoso (4,5 M, 15 mL). A mistura foi agitada à t.a. por 15 min e de seguida foi concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em acetona quente e de seguida filtrado. O filtrado foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi recristalizado em acetona quente e Et_2O para render o composto do título como um sólido branco (1,6 g, 77%).

Passo C. Preparação de Ácido (2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)borônico

[0611]A uma solução de sal de potássio 2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetil-5-(trifluoro-l4-boranil)pirimidina (1,4 g, 4,2 mmol) em MeCN (20 mL) foi adicionado H_2O (13 µM, 12,6 mmol) e TMSCl (1,35 g, 12,6 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 h e de seguida foi concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de DCM/MeOH = 0-10%) para render o composto do título (790 mg, 69%).

Passo D. Preparação de 7-(2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila

[0612]A mistura de 7-bromo-6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (260 mg, 0,52 mmol), ácido (2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)borônico (214 mg, 0,78 mmol), diciclo-hexil(2-(fenantren-9-

il)fenil)fosfano (25 mg, 0,055 mmol), $Pd_2(dba)_3$(19 mg, 0,018 mmol), e K_2CO_3 (136 mg, 1,0 mmol) em PhMe (2,0 mL)/THF(2,0 mL)/H_2O (0,2 mL) foi desgaseificada e aquecida a 110 °C por 24 h. A mistura de reação foi extinta com H_2O e extraída com EtOAc. A camada orgânica combinada foi seca, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-100%) para render o composto do título (210 mg, 62%).MS(ES) 646,2 (M+H)

Passo E. Preparação de 7-(2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1-(3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propil)-6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila

[0613]A uma solução de 7-(2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (180 mg, 0,28 mmol) e 2,2-dióxido de 1,2,3-oxatiazinano-3-carboxilato de *terc*-butila (150 mg, 0,63 mmol) em MeCN (10 mL) foi adicionado Cs_2CO_3 (200 mg, 0,62 mmol). A reação foi aquecida a 80 °C por 24 h, de seguida esfriada até à t.a. A mistura de reação foi diluída com DCM/H_2O (50 mL, 1:1) de seguida as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com DCM (2 x 20 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre $MgSO_4$, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-100%) para render o composto do título (194 mg, 87%). LCMS: TR = 1,724 min, MS(ES) 803,0 (M+H)(LC método II).

Passo F. Preparação de 7-(2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona

[0614]A uma solução de 7-(2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1-(3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propil)-6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (194 mg, 0,24 mmol) 1,4-dioxano (10 mL) foi adicionado HCl em dioxanos (4,0 M, 1,0 mL, 4,0 mmol), e a mistura de reação foi agitada à t.a.

durante a noite. A reação foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em MeOH (20 mL). K_2CO_3 (300 mg, 2,2 mmol) foi adicionado, e a mistura de reação foi agitada a 50 °C por 5 h. A mistura de reação foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em DCM/H_2O (40 mL, 1:1). As camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com DCM (2 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre $MgSO_4$, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-100%) para render o composto do título (117 mg, 74%). LCMS: TR = 2,219 min, MS(ES) 657,0 (M+H).

Passo G. preparação de 3-(7-(2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-2(3*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de metila

[0615]O composto do título (78 mg, 53%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral B usando 7-(2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5 dimetilfenoxi)propil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (115 mg, 0,17 mmol) e 3-bromo-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (100 mg, 0,37 mmol). LCMS: TR = 2,439 min, MS(ES) 843,9 (M+H).

Passo H. Preparação de 3-(8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(2-(hidroximetil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1-oxo-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-2(3*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de metila

[0616]A uma solução de 3-(7-(2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-2(3*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (78 mg, 0,092 mmol) em uma mistura de EtOH/MeOH/EtOAc (2 mL/1 mL/1 mL) foi adicionado HCl em dioxanos (4,0 M, 0,25 mL, 1,0 mmol) seguida por Pd/C (10% em peso, 20 mg, 0,018 mmol). A mistura de reação foi agitada sob atmosfera de H_2 à t.a. por 96 h. A mistura de reação foi filtrada através de celite, enxaguada com DCM e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-100%)

para render o composto do título (34 mg, 49%). LCMS: TR = 2,023 min, MS(ES) 753,9.0 (M+H).

Passo I. Exemplo 373

[0617]O composto do título (5,2 mg, 15%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral J usando 3-(8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(2-(hidroximetil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1-oxo-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-2(3*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (34 mg, 0,045 mmol) e pirrolidina (15 mg, 0,21 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,778 min, MS(ES) 793,0 (M+H).

Exemplo 374

Ácido 7-((*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[0618]O composto do título (2 mg, 18%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (10 mg, 0,014 mmol) e 2-(bromometil)oxetano (10 mg, 0,066 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,034 min, MS(ES) 767,9 (M+H).

Exemplo 375

(*R*)-1-(7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)isoquinolino-6-carboxamida

[0619]O composto do título (4,3 mg, rendimento de 72%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral L usando ácido (*R*)-1-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)isoquinolino-6-carboxílico (6 mg, 0,0085 mmol) e

amônia em MeOH (7,0 M, 0,25 mL). LCMS: TR = 1,940 min, MS(ES) 708,9 (M+H).

Exemplo 376

(*R*)-7-(7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1,5-dimetil-1*H*-indol-2-carboxamida

[0620]O composto do título (2,4 mg, 48%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral E usando ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1,5-dimetil-1*H*-indol-2-carboxílico (5 mg, 0,0069 mmol) e amônia em MeOH (7,0 M, 0,25 mL). LCMS: TR = 2,064 min, MS(ES) 723,0 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 9,19 (m, 1H), 7,82 (dd, J = 8,6,2,3Hz, 1H), 7,52 – 7,34 (m, 3H), 7,02-6,90 (m, 1H), 6,64 (m, 1,5H), 6,61 (m, 0,5H), 4,30-4,10 (m, 2H), 4,07-03,93 (m, 4H), 3,85-3,70 (m, 1H), 3,58-3,48 (m, 1H), 3,42 – 3,33 (m, 2H), 2,54 (m, 0,75H), 2,52 (m, 2,25H), 2,47 (m, 0,75H), 2,44 (m, 2,25H), 2,40-2,35 (m, 2H), 2,34 (m, 6H), 2,24-2,17 (m, 3H), 1,36-1,20 (m, 3H).

Exemplo 377

(*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxamida

O composto do título foi preparado de acordo com o Procedimento Geral E usando ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico e amônia em MeOH. LCMS: TR = 2,004 min, MS(ES) 711,2 (M+H).

Exemplo 378

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-((4-metoxipiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[0621]O composto do título (7,8 mg, 69%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (10 mg, 0,014 mmol) e sal de cloridrato de 2-(clorometil)-4-metoxipiridina (5 mg, 0,026 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,835, 1,858 min, MS(ES) 819,0 (M+H).

Exemplo 379

(*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-carboxamida

[0622]A uma solução de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (10 mg, 0,012 mmol) em DMF (0,5 mL) foi adicionado NH_4OH (1 mL). A mistura de reação foi agitada a 90 °C por 72 h. A mistura de reação em bruto foi purificada por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN 35-95% MeCN 0,1% TFA) para render o composto do título (2,0 mg, 20%). LCMS: TR = 1,869 min, MS(ES) 799,9 (M+H).

Exemplo 380

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-((3-metiloxetan-3-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[0623]O composto do título (7,4 mg, 69%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (10 mg, 0,014 mmol) e 3-(bromometil)-3-metiloxetano (10 mg, 0,061 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D.

LCMS: TR = 2,035 min, MS(ES) 781,9 (M+H).

Exemplo 381

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[0624]O composto do título (7,9 mg, 72%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (10 mg, 0,014 mmol) e 2-(clorometil)-6-metilpiridina (5 mg, 0,035 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,850 min, MS(ES) 802,9 (M+H).

Exemplo 382

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-((5-metoxipiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[0625]O composto do título (10,2 mg, 90%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (10 mg, 0,014 mmol) e sal de cloridrato de 2-(clorometil)-5-metoxipiridina (10 mg, 0,053 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,911 min, MS(ES) 819,0 (M+H).

Exemplo 383

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-(oxetan-3-ilmetil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[0626]O composto do título (3,3 mg, 91%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-

metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (10 mg, 0,014 mmol) e 3-(bromometil)oxetano (10 mg, 0,066 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,009 min, MS(ES) 768,0 (M+H).

Exemplo 384

(*R*)-7-(7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxamida

[0627]O composto do título (7,2 mg, 72%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral E usando ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico (10 mg, 0,0069 mmol) e amônia em MeOH (7,0 M, 0,25 mL). LCMS: TR = 2,018 min, MS(ES) 708,9 (M+H).

Exemplo 385

(*R*)-7-(7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-carboxamida

[0628]O composto do título (2,5 mg, 17%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 379 usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (15 mg, 0,019 mmol) e NH_4OH (1 mL). LCMS: TR = 1,809, 1,831 min, MS(ES) 787,9 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 9,18 (m, 1H), 7,82 (dd, J = 8,6,2,6Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,9Hz, 0,75H), 7,62 (d, J = 7,9Hz, 0,25H), 7,38 (d, J = 8,6Hz, 0,25H), 7,37 (d, J = 8,6Hz, 0,75H), 7,25 – 6,95 (m, 3H), 6,64 (m, 1,5H), 6,60 (m, 0,5H), 4,46 – 4,13 (m, 2H), 4,05 – 3,97 (m, 4H), 3,85-3,71 (m, 1H), 3,55 – 3,32 (m, 3H), 2,51 (m, 0,75H), 2,49 (m, 2,25H), 2,33 (m, 9H), 2,25 – 2,17 (m, 2H), 1,31 (d, J = 6,5Hz, 2,25H), 1,22 (d,

J = 6,5Hz, 0,75H).

Exemplo 386

Ácido 7-((*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-(1-(piridin-2-il)etil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[0629]O composto do título (3,7 mg, 33%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (10 mg, 0,014 mmol) e cloridrato de 2-(1-cloroetil)piridina (10 mg, 0,056 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,862 min, MS(ES) 802,9 (M+H).

Exemplo 387

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-((3-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[0630]O composto do título (2,3 mg, 21%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (10 mg, 0,014 mmol) e cloridrato de 2-(clorometil)-3-metilpiridina (10 mg, 0,056 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,850 min, MS(ES) 802,9 (M+H).

Exemplo 388

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 1-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-indol

[0631]3-Bromo-1-metil-1*H*-pirazol (100 mg, 0,62 mmol), $PdCl_2$(dppf)•DCM (25

mg, 0,03 mmol), K_2CO_3 (745 µL, 1,86 mmol, solução aq. a 2,5 M) foram adicionados a uma solução de 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (196 mg, 0,76 mmol) em MeCN (2,5 mL). A mistura de reação foi desgaseificada usando Ar de seguida agitada a 95 °C por 13 hr. A mistura de reação foi esfriada até à t.a., filtrada através de almofada de Celite e extraída com DCM (3 x 5 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-25%) até conferir o composto do título (120 mg, 91%). LCMS: TR = 1,237 min, MS(ES) 212,2 (M+H).

Passo B. Preparação de 3-iodo-1-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-indol

[0632]NIS (134 mg, 0,60 mmol) foi adicionado a uma solução de 1-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-indol (120 mg, 0,57 mmol) em DMF (5,7 mL) a 0 °C. A reação foi aquecida até à t.a. e agitada por 2 h. A reação foi extinta com água e extraída com EtOAc (3 x 10 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com água, seca e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-50%) para render o composto do título (95 mg, 50%). LCMS: TR = 1,491 min, MS(ES) 337,9 (M+H).

Passo B. Exemplo 388

[0633]O composto do título (23 mg, 66%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (25 mg, 0,046 mmol) e 3-iodo-1-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-indol (30 mg, 0,089 mmol). LCMS: TR = 2,057 min, MS(ES) 748,9 (M+H).

Exemplo 389

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-5-(piridin-2-il)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 1-metil-5-(piridin-2-il)-1*H*-indol

[0634]O composto do título (110 mg, 83%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388, Passo A usando 2-bromopiridina (60 µL, 0,63 mmol) e 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (200 mg, 0,78 mmol). LCMS: TR = 0,973 min, MS(ES) 209,1 (M+H).

Passo B. Preparação de 3-iodo-1-metil-5-(piridin-2-il)-1*H*-indol

[0635]O composto do título (160 mg, 91%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388, Passo B usando 1-metil-5-(piridin-2-il)-1*H*-indol (110 mg, 0,53 mmol). LCMS: TR = 1,146 min, MS(ES) 334,9 (M+H).

Passo B. Exemplo 389

[0636]O composto do título (37 mg, 88%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,056 mmol) e 3-iodo-1-metil-5-(piridin-2-il)-1*H*-indol (36 mg, 0,11 mmol). LCMS: TR = 1,895 min, MS(ES) 745,0 (M+H).

Exemplo 390

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetil-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico

Passo A. Preparação de (*R*)-7-(2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1-(1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propan-2-il)-6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila

[0637]O composto do título (259 mg, 84%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 373, Passo E usando 7-(2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (250 mg, 0,39 mmol), 2,2-dióxido de (*S*)-5-metil-1,2,3-oxatiazolidino-3-carboxilato de *terc*-butila (150 mg, 0,63 mmol) e Cs_2CO_3 (250 mg, 0,77 mmol). LCMS: TR = 1,737 min, MS(ES) 803,0 (M+H).

Passo B. Preparação de (*R*)-6-(2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

[0638]O composto do título (143 mg, 68%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 373, Passo F usando (*R*)-7-(2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1-(1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propan-2-il)-6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (259 mg, 0,32 mmol), HCl em dioxanos (4,0 M, 1,0 mL, 4,0 mmol) e K_2CO_3 (250 mg, 1,8 mmol). LCMS: TR = 1,270 min, MS(ES) 657,0 (M+H).

Passo C. Preparação de (*R*)-3-(6-(2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de metila

[0639]O composto do título (123 mg, 67%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral B usando (*R*)-6-(2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (143 mg, 0,22 mmol) e 3-bromo-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (120 mg, 0,45 mmol). LCMS: TR = 2,336 min, MS(ES) 843,9 (M+H).

Passo D. Preparação de (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(2-(hidroximetil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de metila

[0640]A uma solução de (*R*)-3-(6-(2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (123 mg, 0,15 mmol) em MeOH (5 mL) e EtOAc (1 mL) foi adicionado HCl em dioxano (4,0 M, 0,25 mL, 1,0 mmol) seguido por Pd/C (10% em peso, 10 mg, 0,0093 mmol). A mistura de reação foi agitada sob atmosfera de H_2 a 35 °C por 24 h. A reação foi filtrada através de celite, enxaguada com DCM, e concentrada para render o composto do título (92 mg, 84%).

LCMS: TR = 2,066 min, MS(ES) 754,0 (M+H).

Passo E. Exemplo 390

[0641]O composto do título (8,2 mg, 60%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral J usando (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(2-(hidroximetil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (13 mg, 0,017 mmol) e pirrolidina (50 mg, 0,70 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,841 min, MS(ES) 793,0 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 8,27 (m, 1H), 7,95 (dd, J = 8,8,1,5Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,7,4,7Hz, 2H), 6,64 (m, 2H), 4,61 (m, 2H), 4,43 – 4,11 (m, 3H), 4,01 (t, J = 6,2Hz, 2H), 3,82 (m, 3H), 3,81-3,78 (m, 1H), 3,67 (d, J = 13,0Hz, 1H), 3,50 – 3,26 (m, 2H), 3,23 – 3,08 (m, 2H), 2,41 (m, 3H), 2,33 (m, 6H), 2,28 – 2,14 (m, 9H), 1,23 (d, J = 6,3Hz, 3H).

Exemplo 391

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de (*R*)-2-(5-bromo-1-metil-1*H*-indol-3-il)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

[0642]O composto do título (50 mg, 72%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (50 mg, 0,090 mmol) e 5-bromo-3-iodo-1-metil-1*H*-indol (60 mg, 0,18 mmol). LCMS: TR = 2,277 min, MS(ES) 746,8 (M+H).

Passo B. Exemplo 391

[0643]Éster pinacólico do ácido 1-Metilpirazole-4-borônico (20 mg, 0,094

mmol), $PdCl_2$(dppf)•DCM (2 mg, 0,002 mmol), K_2CO_3 (56 µL, 0,14 mmol, solução aq. a 2,5 M) foram adicionados a uma solução de (*R*)-2-(5-bromo-1-metil-1*H*-indol-3-il)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (35 mg, 0,047 mmol) em MeCN (1 mL). A mistura de reação foi desgaseificada usando Ar e agitada a 95 °C por 1 h. A mistura de reação esfriada foi filtrada através de Celite seguida por silica gel e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/MeCN até 30-95% MeCN 0,1% TFA) para render o composto do título (25 mg, 71%). LCMS: TR = 2,071 min, MS(ES) 748,0 (M+H).

Exemplo 392

(R)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-1-metil-1H-indol-5-carboxamida

[0644]A uma solução de ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico (9 mg, 0,0113 mmol) em DCM (1 mL) foi adicionado cloreto de oxalila (2,2 µL, 0,026 mmol), seguido por quantidade catalítica de DMF. A mistura de reação foi agitada por 1 h à t.a. e de seguida foi concentrada em vácuo. O resíduo foi redissolvido em DCM seco (1 mL), e amônia (10 uL, 0, 5M em 1-4-dioxano) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada à t.a. por 15 min e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN até 25-95 % MeCN 0,1% TFA) para dar o composto do título (3,2 mg, 36%). LCMS: TR = 0,783 min (LC método IV), MS(ES) 794,1 (M+H).

Exemplo 393

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-

hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de (*R*)-*N*-((3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carbonil)oxi)acetimidamida

[0645]O composto do título foi preparado de acordo com o Procedimento Geral E usando ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico (25 mg, 0,035 mmol) e *N*-hidroxiacetimidamida (10 mg, 0,135 mmol). O produto em bruto foi transportado de seguida para o Passo B sem purificação adicional. LCMS: TR = 1,916 min, MS(ES) 768,0 (M+H).

Passo B. Exemplo 393

[0646]A uma solução de (*R*)-*N*-((3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carbonil)oxi)acetimidamida do Passo A em EtOH/H_2O (3:1, 4 mL) foi adicionado acetato de sódio (10 mg, 0,121 mmol), e a mistura foi agitada a 70 °C por 16 h. A reação foi esfriada até à t.a. e diluída em DCM/H_2O (10 mL, 1:1). As camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com DCM (2 x5 mL). A camada orgânica combinada foi seca e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN 35-95% MeCN 0,1% TFA) para render o composto do título (8,1 mg, 31%). LCMS: TR = 2,138 min, MS(ES) 749,8 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 8,30 (d, J = 2,0Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,7Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,6,2,1Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,6,1,8Hz, 1H), 7,38 – 7,24 (m, 2H), 6,63 (m, 2H), 4,56-4,36 (m, 1H), 4,27-4,13 (m, 1H), 4,08 – 3,96 (m, 5H), 3,86 (m, 3H), 3,70 (d, J = 12,3Hz, 1H), 3,50-3,30 (m, 2H), 2,49 (m, 1,5H), 2,47 (m, 1,5H), 2,34 (m, 1,5H), 2,32 (m, 6H), 2,31 (m, 1,5H), 2,24-2,18 (m, 5H), 1,30 – 1,23 (m, 3H).

Exemplo 394

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-5-(pirimidin-2-il)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 1-metil-5-(pirimidin-2-il)-1*H*-indol

[0647]O composto do título (61 mg, 58%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388, Passo A usando 2-bromopirimidina (80 mg, 0,50 mmol) e 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (159 mg, 0,62 mmol). LCMS: TR = 1,103 min, MS(ES) 210,1 (M+H).

Passo B. Preparação de 3-iodo-1-metil-5-(pirimidin-2-il)-1*H*-indol

[0648]O composto do título (82 mg, 84%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388, Passo B usando 1-metil-5-(pirimidin-2-il)-1*H*-indol (61 mg, 0,29 mmol). LCMS: TR = 1,456 min, MS(ES) 335,9 (M+H).

Passo C. Exemplo 394

[0649]O composto do título (15 mg, 43%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (25 mg, 0,046 mmol) e 3-iodo-1-metil-5-(pirimidin-2-il)-1*H*-indol (30 mg, 0,089 mmol). LCMS: TR = 2,086 min, MS(ES) 746,9 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 8,77 (d, J = 4,8Hz, 1H), 8,76 (d, J = 4,9Hz, 1H), 8,63 (dd, J = 5,1,1,5Hz, 1H), 8,38 (dt, J = 9,0,1,5Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,5,2,6Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 9,0,2,9Hz, 1H), 7,30 – 7,25 (m, 2H), 7,12 (dt, J = 8,5,4,8Hz, 1H), 6,61 (m, 2H), 4,53 – 4,46 (m, 1H), 4,35 – 4,20 (m, 1H), 4,02 – 3,97 (m, 1H), 3,89 (m, 3H), 3,84 (m, 3H), 3,75 (ddd, J = 16,3,12,7,1,5Hz, 1H), 3,47 – 3,31 (m, 2H), 2,29 (m, 6H), 2,24 – 2,19 (m, 5H), 2,06 (d, J = 2,1Hz, 3H), 1,29 (d, J = 6,8Hz, 1,4H), 1,22 (d, J = 6,4Hz, 1,5H).

Exemplo 395

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-2-(1-metil-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1*H*-indol-3-il)-3,4-di-

hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de (*R*)-*N*-((3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carbonil)oxi)acetimidamida

[0650]O composto do título foi preparado de acordo com o Procedimento Geral E usando ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico (20 mg, 0,028 mmol) e *N*-hidroxiacetimidamida (10 mg, 0,135 mmol). O produto em bruto foi transportado de seguida para o Passo 2 sem purificação. LCMS: TR = 1,930 min, MS(ES) 766,0 (M+H).

Passo B. Exemplo 395

[0651]O composto do título (8,1 mg, 31%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 393 Passo B usando (*R*)-*N*-((3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carbonil)oxi)acetimidamida e acetato de sódio (10 mg, 0,121 mmol). LCMS: TR = 2,187 min, MS(ES) 747,8 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 9,23 (m, 1H), 8,31 – 8,18 (m, 1H), 8,03 (dd, J = 8,7,1,6Hz, 1H), 7,88 – 7,80 (m, 1H), 7,49 (d, J = 8,7Hz, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,64 (m, 2H), 4,42 (dd, J = 24,4,9,9Hz, 1H), 4,02 (t, J = 6,1Hz, 2H), 3,87 (m, 2H), 3,85 (d, J = 2,5Hz, 1H), 3,72-3,69 (m, 1H), 3,61 (d, J = 12,6Hz, 1H), 3,52 – 3,30 (m, 2H), 2,54 (m, 3H), 2,47 (m, 3H), 2,38 (m, 3H), 2,32 (m, 6H), 2,23 (t, J = 6,9Hz, 2H), 1,27 (d, J = 6,5Hz, 3H).

Exemplo 396

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetil-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)pirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico

[0652]O composto do título (9,5 mg, 48%) foi preparado de acordo com o

Procedimento Geral J usando (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(2-(hidroxilmetil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (18 mg, 0,024 mmol) e piperazina de *N*-metila (100 mg, 1,0 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,799 min, MS(ES) 821,8 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 8,25 (m, 1H), 7,92 (dd, J = 8,7,1,5Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,36 – 7,26 (m, 3H), 6,64 (m, 2H), 4,57 (m, 2H), 4,33 (dd, J = 13,3,3,2Hz, 1H), 4,06 – 3,87 (m, 6H), 3,81 (m, 3H), 3,81 – 3,68 (m, 6H), 3,51 – 3,30 (m, 2H), 2,95 (m, 3H), 2,40 (m, 3H), 2,33 (m, 6H), 2,25-2,17 (m, 5H), 1,24 (d, J = 6,4Hz, 3H).

Exemplo 397

Ácido 3-((4*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(2-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico

[0653]O composto do título (5,5 mg, 29%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral J usando (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(2-(hidroximetil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (18 mg, 0,024 mmol) e 3-hidroxipirrolidina (100 mg, 1,4 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,787 min, MS(ES) 808,9 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 8,26 (m, 1H), 7,92 (d, J = 8,7Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,34-7,26 (m, 3H), 6,64 (m, 2H), 4,70 (m, 2H), 4,38 – 3,89 (m, 6H), 3,82 (m, 3H), 3,81 – 3,59 (m, 4H), 3,50-3,30 (m, 2H), 2,41 (m, 3H), 2,33 (m, 6H), 2,26 – 2,17 (m, 7H), 1,24 (d, J = 4,4Hz, 3H).

Exemplo 398

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetil-2-(morfolinometil)pirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico

[0654]O composto do título (9 mg, 46%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral J usando (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(2-(hidroximetil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (18 mg, 0,024 mmol) e morfolina (100 mg, 1,4 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,809, min, MS(ES) 808,9 (M+H).

Exemplo 399

Ácido 7-(8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1-oxo-4,5-di-hidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-2(3H)-il)-1,5-dimetil-1H-indol-2-carboxílico

[0655]O composto do título foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona e 7-bromo-1,5-dimetil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. MS(ES) 724,2 (M+H).

Exemplo 400

Ácido (R)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-1,5-dimetil-1H-indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1,5-dimetil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[0656]O composto do título foi preparado de acordo com os procedimentos descrito no Exemplo 318, Passo A e B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona e 7-bromo-1,5-dimetil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila. MS(ES) 726,2 (M+H).

Passo B. Exemplo 400

[0657]O composto do título foi preparado seguindo o Procedimento Geral D usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1,5-dimetil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila. LCMS: TR = 0,873 min (LC método IV), MS(ES) 712,6 (M+H); ^{1}H RMN (DMSO, 400Mhz) δ (ppm) 7,72 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,29 (dd, J = 8,8,2,8Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,92 (m, 2H), 4,37-4,16 (m, 1H), 4,03 (m, 3H), 3,98 (t, J = 6,0Hz, 2H), 3,68-3,62 (m, 1H), 3,46-3,40 (m, 1H), 2,43 (m, 3H), 2,28 (m, 6H), 2,22 (m, 3H), 2,17 (t, J = 6,4Hz, 2H), 2,08-2,03 (m, 2H), 2,04 (m, 3H), 1,29 (d, J = 6,0Hz, 3H).

Exemplo 401

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-5-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de 7-bromo-5-metil-1*H*-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-metila

[0658]A uma solução de ácido 7-bromo-5-metil-1*H*-indol-2-carboxílico (1,5 g, 5,9 mmol) em THF (50 mL) e MeOH (6 mL) foi adicionado diazometano de trimetilsilila (4,4 mL, 8,9 mmol, 2,0 M em Et_2O), e a mistura de reação foi agitada à t.a. por 1 h. A reação foi extinta com ácido acético glaciar e de seguida foi concentrada. O resíduo foi dissolvido em DCM (30 mL), e Et_3N (2,94 mL, 2,15 g, 21,1 mmol), DMAP (0,144 g, 1,18 mmol) e dicarbonato de di-*terc*-butila (1,76 mL, 1,67 g, 7,67 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada à t.a. por 3 h e, de seguida, extinta com solução de NH_4Cl sat. aq. e extraída com DCM (3 x 25 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-100%) para render o composto do título (1,7 g, 78%, 2 passos). LCMS: TR = 1,900

min, MS(ES) 390,0 (M+Na); ^{1}H RMN (400Mhz, $CDCl_3$) δ 7,45 (d, J = 3,2Hz, 2H), 7,21 (m, 1H), 3,92 (m, 3H), 2,41 (m, 3H), 1,69 (m, 9H).

Passo B. Preparação de 7-bromo-5-formil-1*H*-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-metila

[0659]A uma solução de 7-bromo-5-metil-1*H*-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-metila (1,7 g, 4,6 mmol) em CCl_4 (46 mL) foi adicionado AIBN (189 mg, 1,15 mmol) e NBS (822 mg, 4,6 mmol). A mistura de reação foi submetida a refluxo por 3 h e de seguida foi concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-100%). A mistura de produtos em bruto obtida foi dissolvida em MeCN (25 mL) de seguida NMO (1,77 g, 15,2 mmol) e peneiros moleculares (4 Å, 6 g) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada à t.a. por 4 h e, de seguida, extinta com solução de NH_4Cl aq. sat. e extraída com EtOAc (3 x 20 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-100%) para render o composto do título (500 mg, 29%, 2 passos). LCMS: TR = 1,699 min, MS(ES) 403,8 (M+Na); ^{1}H RMN (400Mhz, $CDCl_3$) δ 9,88 (m, 1H), 8,04 (d, J = 1,2Hz, 1H), 7,99 (d, J = 1,2Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 3,85 (m, 3H), 1,63 (m, 9H).

Passo C. Preparação de 7-bromo-1-metil-5-(pirrolidin-1-ilmetil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[0660]A uma solução de 7-bromo-5-formil-1*H*-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-metila (220 mg, 0,58 mmol) em DCM (3,5 mL) foi adicionado TFA (0,6 mL, 0,894 g, 7,8 mmol) e agitada à t.a. por 16 h. A mistura de reação foi extinta com solução de NH_4Cl sat. aq. e extraída com DCM (3 x 10 mL). A camada orgânica combinada foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O resíduo foi redissolvido em DMF (5,5 mL) de seguida K_2CO_3 (0,56 g, 4,1 mmol) e MeI (72 µL, 163 mg, 1,15 mmol) foram adicionados e agitados por 4 h a 60 °C. A reação foi extinta com solução

de NH_4Cl sat. aq. e extraída com DCM (3 x 10 mL). A camada orgânica combinada foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O resíduo foi redissolvido em DCM (5,6 mL) e Et_3N (1 mL). Pirrolidina (52 µL, 44 mg, 0,624 mmol) e $Na(OAc)_3BH$ (220 mg, 1,04 mmol) foram adicionados e agitados à t.a. por 4 h. A mistura de reação foi extinta com solução de $NaHCO_3$ saturado e aquoso e extraída com DCM (3 x 10 mL). A camada orgânica combinada foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-100%) para render o composto do título (118 mg, 58%, 3 passos). LCMS: TR = 1,246 min, MS(ES) 351,0 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, $CDCl_3$) δ 7,46 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 4,37 (m, 3H), 3,83 (m, 3H), 3,57 (m, 2H), 2,47-2,43 (m, 4H), 1,73-1,70 (m, 4H).

Passo D. Exemplo 401

[0661]O composto do título (1,1 mg, 3%, 2 passos) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando 7-bromo-1-metil-5-(pirrolidin-1-ilmetil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (20 mg, 0,057 mmol) e (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,057 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,851 min, MS(ES) 794,8 (M+H).

Exemplo 402

(*R*)-3-(7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-(2-morfolinoetil)-1*H*-indol-6-carboxamida

[0662]O composto do título (1,5 mg, 74%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral E usando ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-(2-morfolinoetil)-1*H*-indol-6-carboxílico (2,0 mg, 2,5 µmol). LCMS: TR = 1,782 min, MS(ES) 810,0 (M+H).

Exemplo 403

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 1-metil-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol

[0663]O composto do título (48 mg, 43%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388, Passo A usando 2-bromo-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol (85 mg, 0,525 mmol) e 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (165 mg, 0,65 mmol) LCMS: TR = 1,077 min, MS(ES) 213,1 (M+H).

Passo B. Preparação de 3-iodo-1-metil-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol

[0664]O composto do título (46 mg, 61%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388, Passo B usando 1-metil-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol (48 mg, 0,23 mmol). LCMS: TR = 1,306 min, MS(ES) 338,7 (M+H).

Passo C. Exemplo 403

[0665]O composto do título (15 mg, 43%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (25 mg, 0,046 mmol) e 3-iodo-1-metil-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol (30 mg, 0,089 mmol). LCMS: TR = 1,953 min, MS(ES) 749,9 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 8,23 (m, 1H), 8,86 (d, J = 1,8Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,3Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,6,2,5Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,29 – 7,22 (m, 2H), 6,61 (m, 2H), 4,47 (dt, J = 12,6,3,0Hz, 1H), 4,34 – 4,19 (m, 1H), 4,01 – 3,97 (m, 2H), 3,95 (d, J = 3,2Hz, 3H), 3,87 (m, 3H), 3,82 (m, 3H), 3,72 – 3,65 (m, 1H), 3,45 – 3,30 (m, 2H), 2,29 (m, 6H), 2,23 – 2,16 (m, 5H), 2,04 (m, 3H), 1,25 (d, J = 6,7Hz, 1,5H), 1,20 (d, J = 6,5Hz, 1,5H).

Exemplo 404

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(ciclopropilmetoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico

Passo A. Preparação de ácido (*R*)-3-(10-(3-bromopropil)-7-cloro-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico

[0666]A uma solução de (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (225 mg, 0,31 mmol) em DCM (20 mL) a 0 °C foi adicionado BBr_3 (1,0 M, 1,0 mL, 1,0 mmol), e a mistura foi agitada por 1 h. A reação foi diluída com DCM (20 mL) e extinta com H_2O (10 mL). As camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com DCM (2 x 10 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com $NaHCO_3$ sat. aq. (20 mL), seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada para render o composto do título em bruto (122 mg, rendimento de 62%), o qual foi usado em reações subsequentes sem purificação adicional. LCMS: TR = 1,687 min, MS(ES) 637,9 (M+H).

Passo B. Exemplo 404

[0667]A uma solução de ciclopropila metanol (50 mg, 0,69 mmol) em DMF (2 mL) foi adicionado NaH (60% em peso, 25 mg, 0,625 mmol) à t.a., e a mistura foi agitada por 30 min. Ácido (*R*)-3-(10-(3-Bromopropil)-7-cloro-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico (15 mg, 0,024 mmol) foi adicionado à mistura, e a reação foi agitada a 50 °C por 15 h. A reação foi diluída DCM/H_2O (10 mL, 1:1). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com DCM (2 x 5 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas e concentradas. A mistura de reação em bruto foi purificada por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN 35-95% MeCN 0,1% TFA) para render o composto do título (7,8 mg, 53%). LCMS: TR =

1,666 min, MS(ES) 628,0 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 8,30 (m, 1H), 7,97 (dd, J = 8,7,1,5Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,6,2,8Hz, 1H), 7,38 – 7,27 (m, 3H), 4,41 (d, J = 11,5Hz, 1H), 4,28-4,10 (m, 1H), 3,97 (m, 3H), 3,83 (m, 3H), 3,68 (d, J = 12,0Hz, 1H), 3,50 (t, J = 6,5Hz, 2H), 3,37-3,20 (m, 4H), 2,25 (d, J = 10,1Hz, 3H), 2,13-1,97 (m, 5H), 1,28 – 1,18 (m, 3H), 1,11-1,01 (m, 1H), 0,56 – 0,46 (m, 2H), 0,22-0,16 (m, 2H).

Exemplo 405

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-4-metil-1-oxo-10-(3-(*m*-toliloxi)propil)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico

[0668]A uma solução de ácido (*R*)-3-(10-(3-bromopropil)-7-cloro-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico (15 mg, 0,024 mmol) em DMF (2 mL) foi adicionado 3-hidroxitolueno (20 mg, 0,19 mmol) e Cs_2CO_3 (30 mg, 0,092 mmol). A reação foi agitada a 50 °C por 15 h e de seguida diluída com DCM/H_2O (10 mL, 1:1). A camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com DCM (2 x 5 mL). A camada orgânica combinada foi seca e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN 35-95% MeCN 0,1% TFA) para render o composto do título (5,8 mg, 37%). LCMS: TR = 1,822 min, MS(ES) 664,0 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 8,30 (m, 1H), 7,98 (d, J = 8,8,1,6Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,6,2,4Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,7Hz, 1H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,12 (t, J = 7,8Hz, 1H), 6,76-6,66 (m, 3H), 4,45-4,37 (m, 1H), 4,26-4,13 (m, 1H), 4,07-3,93 (m, 5H), 3,84 (m, 3H), 3,68 (d, J = 12,8Hz, 1H), 3,49-3,31 (m, 2H), 2,31-2,18 (m, 8H), 2,12 (m, 1,5H), 2,08 (m, 1,5H), 1,28-1,20 (m, 3H).

Exemplo 406

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-metoxipropil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico

[0669]O composto do título (5,0 mg, 36%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 404 Passo B usando metanol (50 mg, 1,56 mmol),

NaH (60% em peso, 25 mg, 0,625 mmol) e ácido (*R*)-3-(10-(3-Bromopropil)-7-cloro-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico (15 mg, 0,024 mmol). LCMS: TR = 1,525 min, MS(ES) 588,0 (M+H).

Exemplo 407

Ácido(*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3-metilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico

[0670]O composto do título (4,5 mg, 27%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 405 usando ácido (*R*)-3-(10-(3-bromopropil)-7-cloro-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico (15 mg, 0,024 mmol) e 4-cloro-3-metilfenol (20 mg, 0,14 mmol). LCMS: TR = 1,909 min, MS(ES) 697,9 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 8,30 (m, 1H), 7,98 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,6,2,6Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,29-7,25 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,7Hz, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,64 (dd, J = 8,8,3,0Hz, 1H), 4,41 (d, J = 12,6Hz, 1H), 4,22-4,12 (m, 1H), 4,05-3,95 (m, 5H), 3,83 (m, 3H), 3,68 (d, J = 13,9Hz, 1H), 3,45-3,29 (m, 2H), 2,29 (m, 4,5H), 2,25 (m, 1,5H), 2,20 (t, J = 6,5Hz, 2H), 2,13 (m, 1,5H), 1,98 (m, 1,5H), 1,18-1,07 (m, 3H).

Exemplo 408

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-4-metil-1-oxo-10-(3-fenoxipropil)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico

[0671]O composto do título (4,3 mg, 28%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 405 usando ácido (*R*)-3-(10-(3-bromopropil)-7-cloro-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico (15 mg, 0,024 mmol) e fenol (20 mg, 0,21 mmol). LCMS: TR = 1,765 min, MS(ES) 649,9 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 8,33 (m, 1H), 8,00 (dd, J = 8,7,1,6Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,6,2,4Hz, 1H), 7,39 (d, J

= 8,7Hz, 1H), 7,35 – 7,24 (m, 4H), 6,96 – 6,85 (m, 3H), 4,46 – 4,18 (m, 2H), 4,09-3,99 (m, 5H), 3,86 (m, 3H), 3,70 (d, J = 12,7Hz, 1H), 3,56 – 3,31 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,25-2,22 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 2,11 (m, 1H), 1,27 (d, J = 5,8Hz, 1H), 1,24 (d, J = 5,1Hz, 2H).

Exemplo 409

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-clorofenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico

[0672]O composto do título (4,7 mg, 29%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 405 usando ácido (*R*)-3-(10-(3-bromopropil)-7-cloro-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico (15 mg, 0,024 mmol) e 4-clorofenol (20 mg, 0,16 mmol). LCMS: TR = 1,845 min, MS(ES) 684,0 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 8,30 (m, 1H), 7,98 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,6,2,6Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,7Hz, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,21 – 7,15 (m, 2H), 6,84 – 6,75 (m, 2H), 4,41 (d, J = 12,6Hz, 1H), 4,26-4,11 (m, 1H), 4,04-3,94 (m, 5H), 3,84 (m, 3H), 3,68 (d, J = 10,4Hz, 1H), 3,50-3,31 (m, 2H), 2,31 – 2,16 (m, 5H), 2,11 (m, 1,5H), 2,09 (m, 1,5H), 1,25 (d, J = 5,2Hz, 1,5H), 1,22 (d, J = 5,2Hz, 1,5H).

Exemplo 410

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-fluorofenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico

[0673]O composto do título (4,8 mg, 31%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 405 usando ácido (*R*)-3-(10-(3-bromopropil)-7-cloro-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico (15 mg, 0,024 mmol) e 4-fluorofenol (20 mg, 0,18 mmol). LCMS: TR = 1,776 min, MS(ES) 667,9 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz,

Clorofórmio-*d*) δ 8,32 (m, 1H), 8,00 (dd, J = 8,7,1,6Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,5,2,6Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,7Hz, 1H), 7,36 – 7,28 (m, 2H), 7,00 – 6,90 (m, 2H), 6,88 – 6,75 (m, 2H), 4,44-4,19 (m, 2H), 4,05-3,96 (m, 5H), 3,86 (m, 3H), 3,70 (d, J = 12,6Hz, 1H), 3,50-3,30 (m, 2H), 2,30 (m, 1,5H), 2,27 (m, 1,5H), 2,22 (p,*J* = 6,8Hz, 2H), 2,13 (m, 1,5H), 2,11 (m, 1,5H).1,27 (d, J = 5,1Hz, 1,5H), 1,24 (d, J = 5,1Hz, 1,5H).

Exemplo 411

(*R*)-7-(7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1,3-dimetil-1*H*-indol-2-carboxamida

[0674]O composto do título (8 mg, 80%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral E usando ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1,3-dimetil-1*H*-indol-2-carboxílico (10 mg, 0,013 mmol). LCMS: TR = 1,752 min, MS(ES) 754,9 (M+H).

Exemplo 412

(*R*)-7-(7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxamida

[0675]O composto do título (6,3 mg, 62%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral E usando ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico (10 mg, 0,013 mmol). LCMS: TR = 2,002 min, MS(ES) 741,0 (M+H).

Exemplo 413

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-2-(5-(5-ciclo-hexil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-metil-1*H*-indol-3-il)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2*H*)-ona

Exemplo A. Preparação de 3-bromo-N'-(ciclo-hexanocarbonil)-1-metil-1*H*-indol-5-carbo-hidrazida

[0676]A uma solução de ácido 3-bromo-1-metil-1H-indol-5-carboxílico (75 mg, 0,30 mmol) e DIPEA (100 mg, 0,78 mmol) em DMF (2 mL) foi adicionado HATU (120 mg, 0,32 mmol). A mistura de reação foi agitada à t.a. por 10 min, de seguida ciclo-hexanocarbo-hidrazida (50 mg, 0,35 mmol) foi adicionada. A reação foi deixada a agitar por 2 h à t.a. A reação foi diluída em DCM/H_2O (20 mL, 1:1), e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com DCM (2 x 10 mL), e a camada orgânica combinada foi seca e concentrada. A mistura de reação em bruto foi purificada por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-100%) para render o composto do título (66 mg, 59%). LCMS: TR = 1,361 min, MS(ES) 379,9 (M+H).

Exemplo B. Preparação de 2-(3-bromo-1-metil-1H-indol-5-il)-5-ciclo-hexil-1,3,4-oxadiazol

[0677]Uma solução de 3-bromo-N'-(ciclo-hexanocarbonil)-1-metil-1*H*-indol-5-carbo-hidrazida (66 mg, 0,17 mmol) em $POCl_3$ (2 mL) foi aquecida até 95 °C por 1 h. A mistura de reação esfriada foi extinta vertendo em gelo/ $NaHCO_3$ (50 mL) sat. aq., e a mistura resultante foi agitada por 15 min e de seguida extraída com DCM (3 x 15 mL). A camada orgânica combinada foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-100%) para render o composto do título (32 mg, 51%). LCMS: TR = 1,814 min, MS(ES) 360,0 (M+H).

Passo C. Exemplo 413

[0678]O composto do título (12,4 mg, 41%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2*H*)-ona (20 mg, 0,038 mmol) e 2-(3-bromo-1-metil-1H-indol-5-il)-5-ciclo-hexil-1,3,4-oxadiazol (21

mg, 0,61 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,674, 1,706 min, MS(ES) 817,9 (M+H)(Método ultra aquoso).

Exemplo 414

(*R*)-2-(6-(2*H*-Tetrazol-5-il)quinolin-4-il)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de (*R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)quinolino-6-carbonitrila

[0679]O composto do título (31 mg, 90%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol) e 4-bromo quinolino-6-carbonitrila (16 mg, 0,06 mmol). LCMS: TR = 2,039 min, MS(ES) 691,0 (M+H).

Passo B. Exemplo 414

[0680]O composto do título (26 mg, 80%) foi preparado de acordo com o procedimento para o Exemplo 235 usando (*R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)quinolino-6-carbonitrila (30 mg, 0,04 mmol), azido sódico (14 mg, 0,22 mmol) e cloreto de amônio (12 mg, 0,22 mmol). LCMS: TR = 1,844 min, MS(ES) 733,9 (M+H).

Exemplo 415

(*R*)-7-(7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-carboxamida

[0681]O composto do título (2,9 mg, 29%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 379 usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-

dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (10 mg, 0,012 mmol) e NH_4OH (1 mL). LCMS: TR = 1,900, 1,934 min, MS(ES) 801,9 (M+H).

Exemplo 416

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetil-2-(morfolinometil)pirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1,5-dimetil-1*H*-indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de (*R*)-7-(6-(2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[0682]O composto do título (279 mg, 72%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral B usando (*R*)-6-(2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (300 mg, 0,46 mmol) e 7-iodo-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (300 mg, 0,952 mmol). LCMS: TR = 2,387 min, MS(ES) 843,9 (M+H).

Passo B. Preparação de (*R*)-7-(6-(2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1,5-dimetil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[0683]O composto do título foi preparado de acordo com o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(6-(2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (48 mg, 0,057 mmol) e MeI (14 mg, 0,10 mmol). LCMS: TR = 2,464 min, MS(ES) 857,9 (M+H).

Passo C. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(2-(hidroximetil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1,5-dimetil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[0684]O composto do título (33 mg, 73%, Passos B e C) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 390, Passo D usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(2-(hidroximetil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1,5-dimetil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (0,057 mmol). LCMS: TR = 2,175, 2,208 min, MS(ES) 767,9 (M+H).

Passo D. Exemplo 416

[0685]O composto do título (7,6 mg, 44%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral J usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(2-(hidroximetil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1,5-dimetil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (16 mg, 0,021 mmol) e morfolina (50 mg, 0,57 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,959, 2,022 min, MS(ES) 822,9 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 7,79 (d, J = 8,6Hz, 0,25H), 7,78 (d, J = 8,6Hz, 0,75H), 7,38 – 7,25 (m, 3H), 6,95 – 6,83 (m, 1H), 6,63 (m, 1,5H), 6,61 (m, 0,5H), 4,64 (d, J = 14,7Hz, 1H), 4,52 – 4,40 (m, 2H), 4,25-4,03 (m, 4H), 4,02 – 3,96 (m, 2H), 3,93 (m, 3H), 3,88 – 3,78 (m, 2H), 3,45 – 3,31 (m, 3H), 2,48 (m, 3H), 2,41 (m, 2,25H), 2,40 (m, 0,75H), 2,33 (m, 6H), 2,26-2,17 (m, 5H), 1,31 – 1,14 (m, 3H).

Exemplo 417

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1,2-dimetil-1*H*-indol-3-carboxílico

[0686]O composto do título foi preparado de acordo com o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona e 7-bromo-1,2-dimetil-1*H*-indol-3-carboxilato de metila seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,87 min, MS(ES) 726,2 (M+H)(LC método III).^{1}H RMN (400Mhz,Clorofórmio-*d*)δ 8,27 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,31 –

7,26 (m, 2H), 6,98 (d, J = 8,0Hz, 1H), 6,61 (m, 1,5H), 6,58 (m, 0,5H), 4,51 – 4,20 (m, 2H), 3,99 – 3,81 (m, 6H), 3,71 – 3,32 (m, 5H), 2,77 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,31 (m, 6H), 2,21 – 2,17 (m, 5H), 2,07 – 2,03 (m, 3H), 1,25 (d, J = 6,0Hz, 2H), 1,13 (d, J = 6,0Hz, 1H).

Exemplo 418

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-5-(4-metilpirimidin-2-il)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 1-metil-5-(4-metilpirimidin-2-il)-1*H*-indol

[0687]O composto do título (110 mg, 95%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388 Passo A usando 2-bromo-4-metilpirimidina (90 mg, 0,52 mmol). LCMS: TR = 0,901 min, MS(ES) 224,1 (M+H).

Passo B. Preparação de 3-iodo-1-metil-5-(4-metilpirimidin-2-il)-1*H*-indol

[0688]O composto do título (110 mg, 64%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388 Passo B usando 1-metil-5-(4-metilpirimidin-2-il)-1*H*-indol (110 mg, 0,49 mmol). LCMS: TR = 1,489 min, MS(ES) 349,9 (M+H).

Passo C. Exemplo 418

[0689]O composto do título (22 mg, 62%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (25 mg, 0,046 mmol) e 3-iodo-1-metil-5-(4-metilpirimidin-2-il)-1*H*-indol (31 mg, 0,089 mmol). LCMS: TR = 2,060 min, MS(ES) 760,9 (M+H).

Exemplo 418

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-2-(5-(6,7-di-hidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2-il)-1-metil-1*H*-indol-3-il)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 5-(6,7-di-hidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2-il)-1-metil-

1*H*-indol

[0690]O composto do título (60 mg, 39%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388 Passo A usando 2-bromo-6,7-di-hidro-5*H*-pirrolo[1,2-a]imidazol (120 mg, 0,64 mmol) e 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (203 mg, 0,79 mmol). LCMS: TR = 0,925 min, MS(ES) 238,2 (M+H).

Passo B. Preparação de 5-(6,7-di-hidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2-il)-3-iodo-1-metil-1*H*-indol

[0691]O composto do título (75 mg, 82%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388 Passo B usando 5-(6,7-di-hidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2-il)-1-metil-1*H*-indol (60 mg, 0,25 mmol). LCMS: TR = 1,240 min, MS(ES) 363,9 (M+H).

Passo C. Exemplo 419

[0692]O composto do título (20 mg, 56%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (25 mg, 0,046 mmol) e 5-(6,7-di-hidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]imidazol-2-il)-3-iodo-1-metil-1*H*-indol (32 mg, 0,089 mmol). LCMS: TR = 1,932 min, MS(ES) 774,9 (M+H).

Exemplo 420

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-5-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 1-metil-5-(1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol

[0693]O composto do título (80 mg, 39%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388 Passo A usando 3-bromo-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol (170 mg, 0,73 mmol) e 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (245 mg, 0,95 mmol). LCMS: TR = 1,339 min, MS(ES) 283,0 (M+H).

Passo B. Preparação de 3-iodo-1-metil-5-(1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol

[0694]O composto do título (100 mg, 72%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388 Passo B usando 1-metil-5-(1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol (80 mg, 0,28 mmol). LCMS: TR = 1,561 min, MS(ES) 408,9 (M+H)..

Passo C. Preparação de (4*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-5-(1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

[0695]O composto do título (20 mg, 38%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (35 mg, 0,065 mmol) e 3-iodo-1-metil-5-(1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol (51 mg, 0,13 mmol). LCMS: TR = 2,104 min, MS(ES) 818,9 (M+H).

Passo C. Exemplo 420

[0696]TFA (1 mL) foi adicionado a uma solução de (4*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-5-(1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (20 mg, 0,020 mmol) em DCM (2 mL) a 0 °C. A mistura de reação foi agitada à t.a. por 18 h. A mistura de reação foi diluída DCM e lavada com água. $NaHCO_3$ sat. aq. foi adicionado a 0 °C e extraído com DCM (3 x 5 mL). A camada orgânica combinada foi seca e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de DCM/MeOH = 0-2%) para render o composto do título (17 mg, 95%). LCMS: TR = 1,906 min, MS(ES) 735,9 (M+H).

Exemplo 421

(*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-5-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2*H*)-ona

Exemplo A. Preparação de N'-benzoil-3-bromo-1-metil-1*H*-indol-5-carbo-hidrazida

[0697]O composto do título (49 mg, 45%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral E usando ácido 3-bromo-1-metil-1H-indol-5-carboxílico (75 mg, 0,30 mmol), DIPEA (100 mg, 0,78 mmol), HATU (120 mg, 0,32 mmol) e benzo-hidrazida (50 mg, 0,37 mmol). LCMS: TR = 1,278 min, MS(ES) 373,9 (M+H).

Exemplo B. Preparação de 2-(3-bromo-1-metil-1H-indol-5-il)-5-fenil-1,3,4-oxadiazol

[0698]O composto do título (22 mg, 47%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 413 Passo B usando N'-benzoil-3-bromo-1-metil-1H-indol-5-carbo-hidrazida (49 mg, 0,13 mmol). LCMS: TR = 1,742 min, MS(ES) 353,9 (M+H).

Passo C. Exemplo 421

[0699]O composto do título (17,8 mg, rendimento de 59%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2*H*)-ona (20 mg, 0,038 mmol) e 2-(3-bromo-1-metil-1*H*-indol-5-il)-5-fenil-1,3,4-oxadiazol (22 mg, 0,062 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,470, 2,503 min, MS(ES) 811,9 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 8,40 – 8,32 (m, 1H), 8,18 – 8,10 (m, 2H), 8,03 (ddd, J = 8,7,4,9,1,5Hz, 2H), 7,78 (dd, J = 8,6,2,1Hz, 1H), 7,62 – 7,49 (m, 3H), 7,39 – 7,27 (m, 2H), 6,63 (m, 2H), 4,61-4,45 (m, 1H), 4,28-4,15 (m, 1H), 4,07 – 3,95 (m, 5H), 3,90 (m, 3H), 3,73 (d, J = 12,5Hz, 1H), 3,52 – 3,31 (m, 2H), 2,38 – 2,29 (m, 9H), 2,29 – 2,13

(m, 5H), 1,29 (d, J = 6,5Hz, 3H).

Exemplo 422

(*R*)-7-(7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-isopropil-1-metil-1*H*-indol-2-carboxamida

[0700]O composto do título (5,2 mg, 52%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral E usando ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-isopropil-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico (10 mg, 0,013 mmol). LCMS: TR = 2,111 min, MS(ES) 753,0 (M+H).

Exemplo 423

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-2-(5-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-metil-1*H*-indol-3-il)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de *N*'-(ciclopropanocarbonil)-1-metil-1*H*-indol-5-carbo-hidrazida

[0701]O composto do título (41 mg, 43%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 413 Passo A usando 1-metil-1*H*-indol-5-carbo-hidrazida (70 mg, 0,37 mmol) e cloreto de ciclopropanocarbonila (110 mg, 1,06 mmol). LCMS: TR = 0,907 min, MS(ES) 258,1 (M+H).

Passo B. Preparação de 2-ciclopropil-5-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1,3,4-oxadiazol

[0702]O composto do título (11 mg, rendimento de 28%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 413 Passo B usando *N*'-(ciclopropanocarbonil)-1-metil-1*H*-indol-5-carbo-hidrazida (41 mg, 0,16 mmol). LCMS: TR = 1,341 min, MS(ES) 240,1 (M+H).

Passo C. Preparação de 2-(3-bromo-1-metil-1*H*-indol-5-il)-5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol

[0703]O composto do título (12 mg, rendimento de 82%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral F usando 2-ciclopropil-5-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1,3,4-oxadiazol (11 mg, 0,046 mmol). LCMS: TR = 1,538 min, MS(ES) 318,0 (M+H).

Passo D. Exemplo 423

[0704]O composto do título (11,2 mg, 39%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona (20 mg, 0,037 mmol) e 2-(3-bromo-1-metil-1*H*-indol-5-il)-5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol (12 mg, 0,038 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral B. LCMS: TR = 2,314, 2,342 min, MS(ES) 775,9 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 8,26 – 8,16 (m, 1H), 7,89 (t, J = 7,5Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,6,2,0Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,7,1,0Hz, 1H), 7,34 (d, J = 2,6Hz, 1H), 7,35 – 7,28 (m, 1H), 6,63 (m, 2H), 4,55-4,45 (m, 1H), 4,27-4,13 (m, 1H), 4,08 – 3,96 (m, 5H), 3,87 (m, 3H), 3,70 (d, J = 12,5Hz, 1H), 3,50 – 3,29 (m, 2H), 2,38 – 2,27 (m, 9H), 2,27 – 2,12 (m, 5H), 1,25 (m, 8H).

Exemplo 424

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-5-(piridazin-3-il)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 1-metil-5-(piridazin-3-il)-1*H*-indol

[0705]O composto do título (143 mg, 91%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388 Passo A usando 3-bromopiridazina (120 mg, 0,76 mmol) e 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (239 mg, 0,93 mmol). LCMS: TR = 1,005 min, MS(ES) 210,1 (M+H).

Passo B. Preparação de 3-iodo-1-metil-5-(piridazin-3-il)-1*H*-indol

[0706]O composto do título (160 mg, 80%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388 Passo B usando 1-metil-5-(piridazin-3-il)-1*H*-indol (143 mg, 0,60 mmol). LCMS: TR = 1,251 min, MS(ES) 335,8 (M+H).

Passo C. Exemplo 424

[0707]O composto do título (20 mg, 59%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (25 mg, 0,046 mmol) e 3-iodo-1-metil-5-(piridazin-3-il)-1*H*-indol (30 mg, 0,089 mmol). LCMS: TR = 1,938 min, MS(ES) 746,8 (M+H).

Exemplo 425

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(6-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)quinolin-4-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

[0708]O composto do título (14 mg, 69%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral NGProcedimento Geral G usando (*R*)-2-(6-(2*H*-tetrazol-5-il)quinolin-4-il)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (20 mg, 0,03 mmol) e iodeto de metila (4 µL, 0,05 mmol). LCMS: TR = 1,909 min, MS(ES) 747,9 (M+H).

Exemplo 426

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetil-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)pirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1,5-dimetil-1*H*-indol-2-carboxílico

[0709]O composto do título (12,7 mg, 73%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral J usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(2-(hidroximetil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1,5-dimetil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (16 mg, 0,021 mmol) e piperazina de N-metila (50 mg, 0,20 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,841, 1,871 min, MS(ES) 835,9 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 7,78 (dd, J = 8,7,2,5Hz, 1H), 7,37 – 7,20 (m, 3H), 6,92 – 6,76 (m, 1H), 6,62 (m, 1,5H), 6,60 (m, 0,5H), 4,62 (d, J = 15,5Hz, 1H), 4,47 – 4,38 (m,

2H), 4,09 (m, 1H), 4,03 – 3,61 (m, 13H), 3,34 (t, J = 7,5Hz, 2H), 3,16 – 3,06 (m, 1H), 2,92 (m, 2,25H), 2,89 (m, 0,75H), 2,44 (m, 2,25H), 2,42 (m, 0,75H), 2,41 (m, 2,25H), 2,39 (m, 0,75H), 2,28-2,16 (m, 5H), 1,23 (d, J = 6,4Hz, 2,25H), 1,13 (d, J = 6,4Hz, 0,75H).

Exemplo 427

(*R*)-3-(7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-*N*'-fenil-1*H*-indol-5-carbo-hidrazida

[0710]O composto do título (7,6 mg, 73%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral E usando ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico (10 mg, 0,013 mmol) e cloridrato de fenil-hidrazina (4 mg, 0,026 mmol). LCMS: TR = 2,079 min, MS(ES) 802,0 (M+H).

Exemplo 428

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-2-(5-(4,5-di-hidrooxazol-2-il)-1-metil-1*H*-indol-3-il)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 2-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-4,5-di-hidro-oxazol

[0711]Aminoetanol (193 µL, 3,20 mmol) e $ZnCl_2$ (6 µL, 0,13 mmol) foram adicionados a uma solução de 1-metil-1*H*-indol-5-carbonitrila (100 mg, 0,64 mmol) em tolueno (3 mL). A mistura de reação foi agitada a 135 °C por 4 dias. A solução de reação foi esfriada e concentrada. O resíduo foi diluído com água e extraído com DCM (3 x 10 mL). A camada orgânica combinada foi seca, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de DCM/MeOH = 0-5%) para render o composto do título (30 mg, 23%). LCMS: TR = 0,775 min, MS(ES) 201,1 (M+H).

Passo B. Preparação de 2-(3-iodo-1-metil-1*H*-indol-5-il)-4,5-di-hidro-oxazol

[0712]O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388, Passo B usando 2-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-4,5-di-hidro-oxazol (15 mg, 0,070 mmol). O composto em bruto (25 mg) foi usado para o passo seguinte sem purificação adicional. LCMS: TR = 1,142 min, MS(ES) 326,9 (M+H).

Passo C. Exemplo 428

[0713]O composto do título (25 mg, 73%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (25 mg, 0,046 mmol) e 2-(3-iodo-1-metil-1*H*-indol-5-il)-4,5-di-hidro-oxazol (24 mg, 0,074 mmol). LCMS: TR = 1,883 min, MS(ES) 737,8 (M+H).

Exemplo 429

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 5-metil-3-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1,2,4-oxadiazol

[0714]Cloridrato de hidroxilamina (116 mg, 1,66 mmol) e K_3PO_4 (408 mg, 1,92 mmol) foram adicionados a uma solução de 1-metil-1*H*-indol-5-carbonitrila (200 mg, 1,28 mmol) em DMF (4 mL). A mistura de reação foi agitada a 95 °C por 16 h e de seguida cloreto de acetila (137 µL, 1,92 mmol) foi adicionado à t.a. A solução foi agitada a 105 °C por 36 h adicionais. A mistura de reação foi diluída em EtOAc e lavada com água, seca e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de DCM/MeOH = 0-3%) para render o composto do título (21 mg, 64%). LCMS: TR = 1,304 min, MS(ES) 214,1 (M+H).

Passo B. Preparação de 3-(3-iodo-1-metil-1*H*-indol-5-il)-5-metil-1,2,4-oxadiazol

[0715]O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito

no Exemplo 388, Passo B usando 5-metil-3-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1,2,4-oxadiazol (21 mg, 0,10 mmol). O composto em bruto (55 mg) foi usado para o passo seguinte sem purificação adicional. LCMS: TR = 1,594 min, MS(ES) 339,9 (M+H).

Passo C. Exemplo 429

[0716]O composto do título (22 mg, 63%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (25 mg, 0,046 mmol) e 3-(3-iodo-1-metil-1*H*-indol-5-il)-5-metil-1,2,4-oxadiazol (25 mg, 0,074 mmol). LCMS: TR = 2,121 min, MS(ES) 750,8 (M+H).

Exemplo 430

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-5-(pirazin-2-il)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 1-metil-5-(pirazin-2-il)-1*H*-indol

[0717]O composto do título (90 mg, 98%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388 Passo A usando 2-bromopirazina (70 mg, 0,44 mmol) e 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (170 mg, 0,66 mmol). LCMS: TR = 1,296 min, MS(ES) 210,1 (M+H).

Passo B. Preparação de 3-iodo-1-metil-5-(pirazin-2-il)-1*H*-indol

[0718]O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388 Passo B usando 1-metil-5-(pirazin-2-il)-1*H*-indol (90 mg, 0,43 mmol). O composto em bruto (120 mg) foi usado para o passo seguinte sem purificação adicional. LCMS: TR = 1,530 min, MS(ES) 335,8 (M+H).

Passo C. Exemplo 430

[0719]O composto do título (28 mg, 67%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30

mg, 0,056 mmol) e 3-iodo-1-metil-5-(pirazin-2-il)-1*H*-indol (30 mg, 0,089 mmol). LCMS: TR = 2,096 min, MS(ES) 746,9 (M+H).

Exemplo 431

Ácido 6-(8-Cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-2(3*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-4-carboxílico (Atropisômero 1 separado, estereoquímica absoluta desconhecida)

Passo A. Separação de 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona

[0720]Mistura racêmica de 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona atropisomérica foi separada por HPLC de fase normal preparativa usando coluna AD quiral. Atropisômeros opticamente puros foram isolados e as configurações absolutas foram indeterminadas. 1.º isômero eluído $[\alpha]_D^{25}$ = +9,9°, 2.º isômero eluído $[\alpha]_D^{25}$ = +6,1°

Passo B. Exemplo 431

[0721]O composto do título foi preparado de acordo com o Procedimento Geral A usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (1.º isômero eluído) e ácido 6-bromo-1-metil-1*H*-indol-4-carboxílico seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,163 min, MS(ES) 711,9 (M+H).

Exemplo 432

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetil-2-((4-metil-3-oxopiperazin-1-il)metil)pirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico

[0722]O composto do título (4,2 mg, 38%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral J usando (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(2-(hidroximetil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-

a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (10 mg, 0,013 mmol) e 1-metilpiperazin-2-ona (10 mg, 0,088 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,782 min, MS(ES) 835,9 (M+H).

Exemplo 433

Ácido (*R*)-3-(6-(2-((4-Acetilpiperazin-1-il)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico

[0723]A uma solução de (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetil-2-(piperazin-1-ilmetil)pirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (8 mg, 0,0098 mmol) em DCM (1 mL) foi adicionado DIPEA (5 mg, 0,038 mmol) seguido por cloreto de acetila (3 mg, 0,038 mmol) em DCM (0,5 mL) a 0 °C. A mistura de reação foi agitada por 15 min a 0 °C e de seguida extinta com MeOH. A mistura extinta foi diluída com DCM (5 mL) e lavada com H_2O (5 mL). A camada orgânica foi seca e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, H_2O/CH_3CN gradiente de 35-95% MeCN 0,1% TFA) para render o composto do título (2,1 mg, 25%). LCMS: TR = 1,789 min, MS(ES) 849,9 (M+H).

Exemplo 434

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,3',4,4'-tetra-hidro-1*H*-[2,6'-bipirazino[1,2-*a*]indol]-1,1'(2'*H*)-diona

Passo A. Preparação de (*R*)-1-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila

[0724]A uma solução de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (15 mg, 0,021 mmol) e 2,2-dióxido de 1,2,3-oxatiazolidino-3-carboxilato de *terc*-butila (10 mg, 0,045 mmol) em MeCN (1 mL) foi

adicionado Cs_2CO_3 (15 mg, 0,0416 mmol), e a mistura de reação foi agitada a 80 °C por 18 h. A reação foi esfriada até à t.a. e diluída em DCM/H_2O (10 mL, 1:1). As camadas foram separadas e extraídas com DCM (2 x 5 mL). A camada orgânica combinada foi seca e concentrada para dar o composto do título em bruto o qual foi usado sem purificação adicional. LCMS: TR = 2,289 min, MS(ES) 890,9 (M+Na).

Passo B. Exemplo 434

[0725]A uma solução de (*R*)-1-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila em bruto em DCM (3 mL) foi adicionado TFA (0,5 mL), e a mistura de reação foi agitada por 6 h à t.a. e de seguida foi concentrada. O resíduo foi dissolvido em MeOH (3 mL), e K_2CO_3 (10 mg, 0,072 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 50 °C por 4 h e de seguida foi concentrada. O resíduo foi dissolvido em DCM/H_2O (10 mL, 1:1). As camadas foram separadas e extraídas com DCM (2 x 5 mL). A camada orgânica combinada foi seca e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, H_2O/CH_3CN gradiente de 35-95% MeCN 0,1% TFA) para render o composto do título (5,3 mg, 35%). LCMS: TR = 2,116, 2,153 min, MS(ES) 723,0 (M+H).

Exemplo 435

Ácido (*R*)-4-cloro-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxílico

[0726]O composto do título foi preparado de acordo com o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona e 7-bromo-4-cloro-1-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de metila seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,212, 2,254 min, MS(ES) 745,8 (M+H).

Exemplo 436

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-carboxílico

[0727]O composto do título foi preparado de acordo com o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona e 7-bromo-5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de metila seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,182, 2,217 min, MS(ES) 741,9 (M+H).

Exemplo 437

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetil-2-(((1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)pirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico

[0728]O composto do título (6,9 mg, 62%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral J usando (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(2-(hidroximetil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (10 mg, 0,013 mmol) e 1-metilpiperidin-4-amina (20 mg, 0,18 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,762 min, MS(ES) 835,9 (M+H).

Exemplo 438

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxílico

[0729]O composto do título foi preparado de acordo com o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona e 7-bromo-4-fluoro-1*H*-indol-3-carboxilato de metila seguido por saponificação usando o Procedimento

Geral D. LCMS: TR = 2,70,2,73 min, MS(ES) 716,2 (M+H)(LC método III).

Exemplo 439

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(2-((4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico

[0730]O composto do título (8,9 mg, 77%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral J usando (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(2-(hidroximetil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (10 mg, 0,013 mmol) e 1-(2-metoxietil)piperazina (40 mg, 0,28 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,850 min, MS(ES) 865,9 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 8,26 (m, 1H), 7,92 (dd, J = 8,8,1,4Hz, 1H).7,78 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,35 – 7,28 (m, 3H), 6,64 (m, 2H), 4,51 – 4,38 (m, 2H), 4,30 (dd, J = 13,5,3,8Hz, 1H), 4,01 (dt, J = 6,2,3,0Hz, 2H), 3,91-3,71 (m, 14H), 3,44 – 3,29 (m, 8H), 2,39 (m, 3H), 2,33 (m, 6H), 2,29 – 2,19 (m, 5H), 1,25 (d, J = 6,4Hz, 3H).

Exemplo 440

Ácido 6-(8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-oxo-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-di-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-2(3*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-4-carboxílico (Atropisômero 2 separado, estereoquímica absoluta desconhecida)

[0731]O composto do título foi preparado de acordo com o Procedimento Geral A usando 8-cloro-11-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ona (2.º isômero eluído) e ácido 6-bromo-1-metil-1*H*-indol-4-carboxílico seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,163 min, MS(ES) 711,9 (M+H).

Exemplo 441

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetil-2-(piperazin-1-ilmetil)pirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-

il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico

[0732]O composto do título (17 mg, 79%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral J usando (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(2-(hidroximetil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (20 mg, 0,039 mmol) e piperazina (50 mg, 0,58 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,727 min, MS(ES) 807,9 (M+H).

Exemplo 442

(*R*)-3-(3-(7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona

[0733]A uma solução de (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (30 mg, 0,04 mmol) em DMF (1 mL) foi adicionado acetato de sódio (14 mg, 0,16 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (11 mg, 0,16 mmol), e a mistura foi agitada à t.a. por 15 h. A reação foi extinta com água (10 mL) e de seguida extraída com DCM (3x5 mL). A camada orgânica foi seca e concentrada. O resíduo foi dissolvido em THF (1 mL) e 1,1'-carbonildi-imidazol (17 mg, 0,08 mmol) e DBU (18 µL, 12 mmol) foram adicionados. A mistura foi irradiada em um micro-ondas Biotage a 120 °C por 20 min e de seguida foi concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN até 35-95% MeCN 0,1% TFA) para render o composto do título (7,8 mg, 26%). LCMS: TR = 2,033 min, MS(ES) 751,8 (M+H).

Exemplo 443

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetil-2-((4-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)piperazin-1-il)metil)pirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-

hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico

[0734]O composto do título (10,6 mg, 89%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral J usando (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(2-(hidroximetil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (10 mg, 0,013 mmol) e 4-(piperidin-4-il)morfolina (50 mg, 0,29 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,848 min, MS(ES) 891,9 (M+H).

Exemplo 444

(*R*)-5-(3-(7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona

[0735]A uma solução de (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carbo-hidrazida (15 mg, 0,02 mmol) em DMF (1 mL) foi adicionado 1,1'-carbonildi-imidazol (7 mg, 0,04 mmol) seguido por Et_3N (6 µL, 0,04 mmol), e a mistura foi agitada à t.a. por 6 h e de seguida foi concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN até 35-95% MeCN 0,1% TFA) para render o composto do título (6,1 mg, 40%). LCMS: TR = 1,982 min, MS(ES) 751,8 (M+H).

Exemplo 445

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-carboxílico

[0736]O composto do título foi preparado de acordo com o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona e ácido 7-bromo-4-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-carboxílico seguido por saponificação usando o

Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,76,2,81 min, MS(ES) 742,2 (M+H)(LC método III).[1]H RMN (400Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 7,88 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,32 – 7,26 (m, 1H), 7,02 – 7,00 (m, 1H), 6,80 – 6,77 (m, 1H), 6,60 (m, 2H), 4,23 – 4,18 (m, 2H), 4,13 (m, 3H), 3,98 – 3,87 (m, 5H), 3,71 – 3,32 (m, 5H), 3,77 (m, 3H), 3,56 – 3,52 (m, 1H), 3,35 – 3,31 (m, 2H), 2,31 (m, 6H), 2,21 – 2,15 (m, 5H), 2,03 (m, 3H), 1,23 – 1,17 (m, 3H).

Exemplo 446

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-2-(4-fluoro-1*H*-indol-7-il)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

[0737]O composto do título foi preparado de acordo com o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona e 7-bromo-4-fluoro-1*H*-indol seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 3,04 min, MS(ES) 672,0 (M+H)(LC método III).

Exemplo 447

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-3-carboxílico

[0738]O composto do título foi preparado de acordo com o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona e ácido 7-bromo-4-fluoro-1-metil-1*H*-indol-3-carboxílico seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,77 min, MS(ES) 730,1 (M+H)(LC método III).

Exemplo 448

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(2-(((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico

[0739]O composto do título (5,3 mg, 48%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral J usando (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(2-(hidroximetil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (10 mg, 0,013 mmol) e N^1,N^1,N^2-trimetiletano-1,2-diamina (30 mg, 0,29 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,788 min, MS(ES) 823,9 (M+H).

Exemplo 449

Ácido (*R*)-5-cloro-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxílico

[0740]O composto do título foi preparado de acordo com o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona e 7-bromo-5-cloro-1-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de metila seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,284 min, MS(ES) 745,8 (M+H).

Exemplo 450

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-5-(5-metilpirimidin-2-il)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 1-metil-5-(5-metilpirimidin-2-il)-1*H*-indol

[0741]O composto do título (70 mg, 78%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388 Passo A usando 2-bromo-5-metilpirimidina (70 mg, 0,44 mmol) e 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (156 mg, 0,61 mmol). LCMS: TR = 1,156 min, MS(ES) 224,1 (M+H).

Passo B. Preparação de 3-iodo-1-metil-5-(5-metilpirimidin-2-il)-1*H*-indol

[0742]O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388 Passo B usando 1-metil-5-(5-metilpirimidin-2-il)-1*H*-indol (70 mg, 0,31

mmol). O composto em bruto (100 mg) foi usado para o passo seguinte sem purificação adicional. LCMS: TR = 1,507 min, MS(ES) 350,8 (M+H).

Passo C. Exemplo 450

[0743]O composto do título (29 mg, 69%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,056 mmol) e 3-iodo-1-metil-5-(5-metilpirimidin-2-il)-1*H*-indol (31 mg, 0,089 mmol). LCMS: TR = 2,132 min, MS(ES) 760,9 (M+H).

Exemplo 451

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(2-((dimetilamino)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico

[0744]O composto do título (5,9 mg, 58%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral J usando (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(2-(hidroximetil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (10 mg, 0,013 mmol) e sal de cloridrato de dimetilamina (20 mg, 0,25 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,811 min, MS(ES) 766,9 (M+H).

Exemplo 452

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1,5-dimetil-1*H*-indol-2-carboxílico

[0745]O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 318 Passo C usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1,5-dimetil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila e 4-(bromometil)tetra-hidro-2*H*-pirano. LCMS: TR = 1,63 min, MS(ES) 810,7 (M+H); ^{1}H

RMN (DMSO, 400Mhz) δ (ppm) 7,76 (dd, J = 8,8,1,6Hz, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,29 (dd, J = 8,8,1,6Hz, 1H), 7,21 (d, J = 1,6Hz, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,70 (m, 2H), 4,39-4,31 (m, 1H), 4,20-4,16 (m, 2H), 3,97-3,94 (m, 2H), 3,91 (m, 3H), 3,86-3,80 (m, 2H), 2,67-2,63 (m, 2H), 2,53 (m, 3H), 2,37 (m, 3H), 2,35-2,31 (m, 2H), 2,22 (m, 6H), 2,12 (m, 3H), 2,01 (m, 3H), 1,95-1,95 (m, 2H), 1,89-1,87 (m, 2H), 1,43-1,29 (m, 1H), 1,17-1,03 (m, 4H).

Exemplo 453

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-1*H*-indol-2-carboxílico

[0746]A uma solução de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (10 mg, 0,013 mmol), PPh_3 (10 mg, 0,038 mmol) e 2-(4-metilpiperazin-1-il)etan-1-ol (8 mg, 0,055 mmol) em THF (1 mL) foi adicionado (*E*)-diazeno-1,2-dicarboxilato de di-*terc*-butila (10 mg, 0,044 mmol) à t.a. A mistura de reação foi agitada por 18 h à t.a., de seguida aquecida até 60 °C por 5 h adicionais. A reação foi esfriada até à t.a. e diluída com DCM/H_2O (10 mL, 1:1). A camada aquosa foi extraída com DCM (2 x 5 mL). A camada orgânica combinada foi seca e concentrada. O produto em bruto foi saponificado seguindo o Procedimento Geral D. A mistura de reação em bruto foi purificada por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN 35-95% MeCN 0,1% TFA) para render o composto do título (2,2 mg, 19%). LCMS: TR = 1,779 min, MS(ES) 853,9 (M+H).

Exemplo 454

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-2-(5-(1-isobutil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1-metil-1*H*-indol-3-il)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 3-iodo-1-metil-5-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol

[0747]HCl a 2N (2 mL) foi adicionado a uma solução de 3-iodo-1-metil-5-(1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol (150 mg, 0,37 mmol) em MeOH (1 mL) a 0 °C. A reação foi aquecida até à t.a. e agitada por 4 h. A mistura de reação foi diluída com EtOAc, extinta com $NaHCO_3$ sat. aq. a 0 °C e extraída com EtOAc (3 x 5 mL). A camada orgânica combinada foi seca e concentrada para dar o composto do título (80 mg), o qual foi usado para o passo seguinte sem purificação adicional. LCMS: TR = 0,211 min, MS(ES) 324,9 (M+H).

Passo B. Preparação de 3-iodo-5-(1-isobutil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1-metil-1*H*-indol

[0748]NaH (4 mg, 0,15 mmol) foi adicionado a uma solução de 3-iodo-1-metil-5-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol (40 mg, 0,12 mmol) em DMF (1 mL) a 0 °C. Depois de 10 min, 1-bromo-2-metilpropano (16,1 µL, 0,15 mmol) foi adicionado lentamente. A reação foi aquecida até à t.a. e agitada por 15 h. A reação foi extinta com água e extraída com EtOAc (3 x 10 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com água, seca e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-20%) até conferir o composto do título (35 mg, 74%). LCMS: TR = 1,564 min, MS(ES) 380,8 (M+H).

Passo C. Exemplo 454

[0749]O composto do título (40 mg, 91%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,056 mmol) e 3-iodo-5-(1-isobutil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1-metil-1*H*-indol (34 mg, 0,089 mmol). LCMS: TR = 2,132 min, MS(ES) 791,9 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 8,31 (d, J = 24,5Hz, 1H), 8,20 (d, J = 11,2Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 9,0,1,7Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,8,3,0Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,29 – 7,23 (m, 2H), 6,61 (m, 2H), 4,50 – 4,41 (m, 1H), 4,31 – 4,20 (m, 1H), 4,00 – 3,95 (m, 4H), 3,90

(m, 3H), 3,83 (m, 3H), 3,74 – 3,67 (m, 1H), 3,46 – 3,30 (m, 2H), 2,34 – 2,27 (m, 7H), 2,22 – 2,18 (m, 5H), 2,06 (m, 3H), 1,26 (d, J = 6,4Hz, 1,5H), 1,23 (d, J = 6,9Hz, 1,5H), 0,97 (d, J = 6,9Hz, 6H).

Exemplo 455

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-(2-(dimetilamino)etoxi)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

[0750]O composto do título (2,6 mg, 24%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 453 usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (10 mg, 0,013 mmol) e 2-(dimetilamino)etan-1-ol (5 mg, 0,056 mmol). LCMS: TR = 1,810 min, MS(ES) 798,9 (M+H).

Exemplo 456

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1-((4-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de metila

[0751]O composto do título (30 mg, 45%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetila -1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona (50 mg, 0,09 mmol) e 7-bromo-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (58 mg, 0,19 mmol). LCMS: TR = 2,16 min, MS(ES) 726 (M+H).

Passo B. Exemplo 456

[0752]O composto do título (25 mg, 34%) foi preparado seguindo o

Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de metila (60 mg, 0,08 mmol) e 2-(clorometil)-4-metilpiridina HCl (29 mg, 0,17 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,38 min, MS(ES) 817 (M+H).

Exemplo 457

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de 7-iodo-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de pentila

[0753]A uma mistura de 7-bromo-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (200 mg, 0,75 mmol) seguida por CuI (7 mg, 0,04 mmol) e NaI (224 mg, 1,5 mmol) foi adicionada uma solução de (*trans*)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (11 mg, 0,07 mmol) em 1-pentanol (1 mL). A mistura de reação foi selada e agitada a 120°C por 24 h. A reação foi esfriada até à t.a. e diluída com NH_4OH a 30% (5 mL) em água (20 mL) e extraída com DCM. Os orgânicos combinados foram secos e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-5%) para dar o composto do título (205 mg, 74%). LCMS: TR = 2,04 min, MS(ES) 372 (M+H).

Passo B. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de pentila

[0754]O composto do título (80 mg, 73%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona (75 mg, 0,14 mmol) e 7-iodo-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de pentila (103 mg, 0,28 mmol). LCMS: TR = 2,42 min, MS(ES) 782 (M+H).

Passo C. Exemplo 457

[0755]O composto do título (45 mg, 68%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de pentila (80 mg, 0,10 mmol) e 2-(clorometil)-6-metilpiridina (36 mg, 0,26 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D como sal TFA. LCMS: TR = 1,40 min, MS(ES) 817 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 7,75 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,27 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,87 (m, 0,5H), 6,86 (m, 0,5H), 6,74 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,11-6,24 (m, 2H), 5,74 (m, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,73 (m, 1,5H), 3,70 (m, 1,5H), 3,24-3,28 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,32-2,38 (m, 5H), 2,23 (m, 3H), 2,21 (m, 3H), 2,08 (m, 1,5H), 2,06 (m, 1,5H), 1,95-1,99 (m, 2H), 1,91 (m, 1,5H), 1,89 (m, 1,5H), 1,85 (m, 1,5H), 1,75 (m, 1,5H), 1,03 (t, J = 6,8Hz, 3H).

Exemplo 458

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-5-(2-morfolinoetoxi)-1*H*-indol-2-carboxílico

[0756]O composto do título (4,7 mg, 42%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 453 usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (10 mg, 0,013 mmol) e 2-morfolinoetan-1-ol (8 mg, 0,061 mmol). LCMS: TR = 1,794 min, MS(ES) 840,9 (M+H).

Exemplo 459

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-5-(oxetan-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-carboxílico

[0757]O composto do título (3,7 mg, 35%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral H usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (10 mg, 0,013 mmol) e 3-(bromometil)oxetano (5 mg, 0,033 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,990 min, MS(ES) 797,8 (M+H).

Exemplo 460

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-5-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-1*H*-indol-2-carboxílico

[0758]O composto do título (2,1 mg, 19%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 453 usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (10 mg, 0,013 mmol) e 2-(pirrolidin-1-il)etan-1-ol (8 mg, 0,069 mmol). LCMS: TR = 1,799 min, MS(ES) 824,9 (M+H).

Exemplo 461

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-(2-metoxietoxi)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

[0759]O composto do título (5,2 mg, 50%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral H usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (10 mg, 0,013 mmol) e 1-bromo-2-metoxietano (5 mg, 0,036 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,009 min, MS(ES) 785,8 (M+H).

Exemplo 462

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-2-(5-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1-metil-1*H*-indol-3-il)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 5-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-3-iodo-1-metil-1*H*-indol

[0760]O composto do título (35 mg, 75%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 454 Passo B usando 3-iodo-1-metil-5-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol (40 mg, 0,12 mmol) e (bromometil)ciclopropano (14,4 µL, 0,15 mmol). LCMS: TR = 1,498 min, MS(ES) 378,9 (M+H).

Passo B. Exemplo 462

[0761]O composto do título (38 mg, 87%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,056 mmol) e 5-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-3-iodo-1-metil-1*H*-indol (34 mg, 0,089 mmol). LCMS: TR = 2,034 min, MS(ES) 789,0 (M+H).

Exemplo 463

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1,5-dimetil-1*H*-indol-2-carboxílico

[0762]O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 318 Passo C usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1,5-dimetil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila e 1-(2-bromoetil)pirrolidina. LCMS: TR = 1,37 min, MS(ES) 809,7 (M+H); ^{1}H RMN (DMSO, 400Mhz) δ (ppm) 7,90 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,31 (dd, J = 8,8,2,0Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,0Hz, 1H), 6,96 (d, J = 10,0Hz, 1H), 6,69 (m, 2H), 4,46-4,36 (m, 2H), 4,17-4,11 (m, 1H), 3,98-3,91 (m, 2H), 3,92 (m, 3H), 3,65-3,60 (m, 2H), 3,09-3,01 (m, 2H),

2,64-2,61 (m, 2H), 2,53 (m, 3H), 2,38 (m, 3H), 2,32-2,31 (m, 2H), 2,22 (m, 6H), 2,05 (d, J = 4,0Hz, 3H), 2,06-1,95 (m, 2H), 1,93 (m, 3H), 1,90-1,84 (m, 2H), 1,22-1,05 (m, 4H).

Exemplo 464

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-2-(5-(4-metoxipirimidin-2-il)-1-metil-1*H*-indol-3-il)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 5-(4-metoxipirimidin-2-il)-1-metil-1*H*-indol

[0763]2-Cloro-4-metoxipirimidina (80 mg, 0,55 mmol), $Pd[P(t\text{-}Bu)_3]_2$ (28 mg, 0,060 mmol), Cs_2CO_3 (270 mg, 0,83 mmol) foram adicionados a uma solução de 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (185 mg, 0,72 mmol) em dioxano (2,2 mL). A mistura de reação foi desgaseificada usando Ar. A reação foi agitada a 90 °C por 5 h, extinta com água e extraída com DCM (3 x 5 mL). A camada orgânica combinada foi seca e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-20%) até conferir o composto do título (19 mg, 14%). LCMS: TR = 0,163 min, MS(ES) 240,1 (M+H).

Passo B. Preparação de 3-iodo-5-(4-metoxipirimidin-2-il)-1-metil-1*H*-indol

[0764]O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388 Passo B usando 5-(4-metoxipirimidin-2-il)-1-metil-1*H*-indol (19 mg, 0,080 mmol). O composto em bruto (30 mg) foi usado para o passo seguinte sem purificação adicional. LCMS: TR = 1,248 min, MS(ES) 365,8 (M+H).

Passo C. Exemplo 464

[0765]O composto do título (35 mg, 80%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,056 mmol) e 3-iodo-5-(4-metoxipirimidin-2-il)-1-metil-1*H*-indol (30 mg, 0,089 mmol). LCMS: TR = 2,106 min, MS(ES) 776,8 (M+H).

Exemplo 465

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-2-(5-(5-metoxipirimidin-2-il)-1-metil-1*H*-indol-3-il)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 5-(5-metoxipirimidin-2-il)-1-metil-1*H*-indol

[0766]O composto do título (63 mg, 48%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 464 Passo A usando 2-cloro-5-metoxipirimidina (80 mg, 0,55 mmol) e 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (185 mg, 0,72 mmol). LCMS: TR = 1,086 min, MS(ES) 240,1 (M+H).

Passo B. Preparação de 3-iodo-5-(5-metoxipirimidin-2-il)-1-metil-1*H*-indol

[0767]O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388 Passo B usando 5-(5-metoxipirimidin-2-il)-1-metil-1*H*-indol (63 mg, 0,26 mmol). O composto em bruto (85 mg) foi usado para o passo seguinte sem purificação adicional. LCMS: TR = 1,601 min, MS(ES) 365,8 (M+H).

Passo C. Exemplo 465

[0768]O composto do título (35 mg, 80%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,056 mmol) e 3-iodo-5-(5-metoxipirimidin-2-il)-1-metil-1*H*-indol (32 mg, 0,089 mmol). LCMS: TR = 2,106 min, MS(ES) 776,8 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 8,51 (d, J = 8,1Hz, 2H), 8,47 (dd, J = 6,6,1,4Hz, 1H), 8,26 (ddd, J = 8,7,3,6,1,7Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,6,2,7Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,7,2,8Hz, 1H), 7,30 – 7,24 (m, 2H), 6,60 (m, 2H), 7,48 (td, J = 13,4,3,7Hz, 1H), 4,30 – 4,19 (m, 1H), 4,02 – 3,98 (m, 2H), 3,95 – 3,93 (m, 6H), 3,83 – 3,73 (m, 4H), 3,47 – 3,30 (m, 2H), 2,28 (m, 6H), 2,25 – 2,18 (m, 5H), 2,09 (d, J = 5,3Hz, 3H), 1,30 (d, J = 6,5Hz, 1,5H), 1,22 (d, J = 6,6Hz, 1,5H).

Exemplo 466

(*R*)-7-(7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-carboxamida

[0769]O composto do título (6 mg, 37%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral G usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (15 mg, 0,02 mmol) e bromidrato de 2-(bromometil)piridina (7,6 mg, 0,03 mmol) seguido por formação de carboxamida primária usando o Procedimento Geral E. LCMS: TR = 1,859 MS(ES) 817,9 (M+H).

Exemplo 467

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-(piridin-3-ilmetil)-1*H*-indol-3-carboxílico

Passo A. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-3-carboxilato de metila

[0770]O composto do título (32 mg, 90%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral C usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol) e metila 7-bromo-1*H*-indol-3-carboxilato (39 mg, 0,15 mmol). LCMS: TR = 2,070 min, MS(ES) 711,9 (M+H).

Passo B. Exemplo 467

[0771]O composto do título (10,1 mg, 63%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-3-carboxilato de metila (15 mg, 0,02 mmol) e cloridrato de 3-(clorometil)piridina (7 mg, 0,04 mmol) seguido por saponificação usando o

Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,806 MS(ES) 788,8 (M+H); ^{1}H RMN (500Mhz, DMSO-d_6) δ 8,47-8,39 (m, 1H), 8,20-8,14 (m, 2H), 8,00-7,91 (m, 1H), 7,76 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,20-7,11 (m, 1H), 7,04-6,94 (m, 1H), 6,72 (m, 2H), 5,65-5,58 (m, 1H), 4,02-3,97 (m, 2H), 3,93-3,88 (m, 2H), 3,74 (m, 1,5H), 3,72 (m, 1,5H), 3,42-3,34 (m, 1H), 3,16-3,11 (m, 2H), 2,96-2,87 (m, 2H), 2,23 (m, 6H), 2,07 (m, 1,5H), 2,06-2,02 (m, 2H), 1,98 (m, 1,5H), 1,90 (m, 1,5H), 1,80 (m, 1,5H), 1,06-1,00 (m, 3H)..

Exemplo 468

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-3-carboxílico

[0772]O composto do título (8,7 mg, 55%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-3-carboxilato de metila (15 mg, 0,02 mmol) e bromidrato de 2-(bromometil)piridina (10 mg, 0,04 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,923 MS(ES) 788,8 (M+H); ^{1}H RMN (500Mhz, DMSO-d_6) δ 8,23 (m, 1H), 8,14 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,8Hz, 1H), 7,38-7,24 (m, 2H), 7,23-7,16 (m, 1H), 6,97-6,89 (m, 1H), 6,72 (m, 2H), 6,50-6,42 (m, 1H), 5,71-5,58 (m, 1H), 4,04-3,99 (m, 3H), 3,83-3,78 (m, 2H), 3,73 (m, 1,5H), 3,70 (m, 1,5H), 3,42-3,31 (m, 1H), 3,31-3,23 (m, 1H), 3,22-3,12 (m, 1H), 2,68-2,56 (m, 1H), 2,15-2,09 (m, 2H), 2,22 (m, 6H), 2,08 (m, 1,5H), 1,98 (m, 1,5H), 1,84 (m, 1,5H), 1,74 (m, 1,5H), 1,06-0,94 (m, 3H).

Exemplo 469

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-carboxílico

[0773]O composto do título (20 mg, 57%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (75 mg, 0,14 mmol) e 7-bromo-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (98 mg, 0,28 mmol) seguido por saponificação seguindo o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,07 min, MS(ES) 782 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 7,74 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,68 (s l, 1H), 7,28 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,0Hz, 1H), 7,16 (s l, 1H), 6,72 (m, 2H), 4,66-4,69 (m, 1H), 4,11-4,18 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,77 (m, 1,5H), 3,76 (m, 1,5H), 3,45-3,53 (m, 1H), 3,18-3,36 (m, 2H), 2,22 (m, 6H), 2,03-2,12 (m, 5H), 1,98 (m, 1,5H), 1,89 (m, 1,5H), 1,11 (d, J = 6,4Hz, 3H).

Exemplo 470

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-(2-metoxietil)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

[0774]O composto do título (35 mg, 61%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (70 mg, 0,10 mmol) e éter metílico de 2-bromoetila (20 mg, 0,14 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,06 min, MS(ES) 770 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 7,76 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,50 (m, 0,5H), 7,45 (m, 0,5H), 7,33 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,96 (m, 0,5H), 6,94 (m, 0,5H), 6,71 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,68 (m, 2H), 4,43 (m, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,99 (t, J = 5,5Hz, 2H), 3,79 (m, 1,5H), 3,77 (m, 1,5H), 3,71 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,00 (m, 1,5H), 2,95 (m, 1,5H), 2,39 (m, 1,5H), 2,36 (m, 1,5H), 2,24 (m, 6H), 2,14 (m, 1H), 1,88-2,07 (m, 5H), 1,17 (d, J = 6,4Hz, 1,5H), 1,06 (d, J = 6,4Hz, 1,5H).

Exemplo 471

(*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)-1*H*-indol

[0775]O composto do título (310 mg, 77%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388 Passo A usando 3-bromo-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol (200 mg, 1,23 mmol) e 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol (567 mg, 1,52 mmol). LCMS: TR = 1,488 min, MS(ES) 329,1 (M+H).

Passo B. Preparação de 3-iodo-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1*H*-indol

[0776]O composto do título (380 mg, 89%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388 Passo B usando 5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi) metil)-1*H*-indol (310 mg, 0,94 mmol). LCMS: TR = 1,740 min, MS(ES) 454,9 (M+H).

Passo C. Preparação de (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

[0777]O composto do título (150 mg, 63%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (150 mg, 0,28 mmol) e 3-iodo-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol (202 mg, 0,45 mmol). LCMS: TR = 2,209 min, MS(ES) 865,9 (M+H).

Passo D. Exemplo 471

[0778]TBAF (2 mL, 1 M solução em THF) foi adicionado a uma solução de (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(5-(1-metil-1*H*-1,2,4-

triazol-3-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (150 mg, 0,17 mmol) em THF (1,7 mL). A reação foi irradiada sob micro-ondas a 70 °C por 30 min (3 vezes). TBAF adicional (1 mL) foi adicionado à reação e de seguida irradiado sob micro-ondas a 75 °C por 1 h (3 vezes). A reação foi extinta com água e extraída com DCM (3 x 10 mL). A camada orgânica combinada foi seca e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de DCM/MeOH = 0-3%) até proporcionar o composto do título (95 mg, 75%). LCMS: TR = 1,864 min, MS(ES) 735,9 (M+H).

Exemplo 472

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-(piridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-3-carboxílico

[0779]O composto do título (12,6 mg, 80%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-3-carboxilato de metila (15 mg, 0,02 mmol) e bromidrato de 4-(bromometil)piridina (10 mg, 0,04 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,751 MS(ES) 788,8 (M+H); ^{1}H RMN (500Mhz, DMSO-d_6) δ 8,55-8,47 (m, 1H), 8,40-8,32 (m, 1H), 8,28-8,21 (m, 1H), 8,17 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,80-7,68 (m, 1H), 7,37-7,23 (m, 2H), 7,09-7,00 (m, 1H), 6,96 (t, J = 8,1Hz, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 5,75-5,61 (m, 1H), 4,06-3,95 (m, 3H), 3,89-3,85 (m, 2H), 3,73 (m, 1,5H), 3,70 (m, 1,5H), 3,39-3,27 (m, 2H), 3,18-3,06 (m, 1H), 2,74-2,65 (m, 1H), 2,23 (m, 6H), 2,08 (m, 1,5H), 2,06-2,02 (m, 2H), 1,98 (m, 1,5H), 1,87 (m, 1,5H), 1,75 (m, 1,5H), 1,05-0,96 (m, 3H).

Exemplo 473

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)imidazo[1,2-

a]piridina-6-carboxílico

[0780]O composto do título (30 mg, 43%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (60 mg, 0,111 mmol) e 3-bromoimidazo[1,2-a]piridino-6-carboxilato de metila (40 mg, 0,156 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 0,858 min (LC método IV), MS(ES) 699,5 (M+H); ^{1}H RMN (DMSO, 400Mhz) δ (ppm) 8,81 (m, 1H), 7,92 (d, J = 10,0Hz, 2H), 7,82 (d, J = 10,0Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,8Hz, 1H), 6,70 (m, 2H), 4,67-4,63 (m, 1H), 4,20-4,18 (m, 2H), 3,97-3,95 (m, 2H), 3,78 (m, 3H), 2,49 (m, 6H), 2,22-2,15 (m, 2H), 2,06 (m, 3H), 2,00-1,95 (m, 2H), 1,87 (m, 3H), 1,10 (d, J = 6,8Hz, 3H).

Exemplo 474

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-((4-metilpiridin-2-il)metil)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-carboxílico

[0781]A uma solução de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (34 mg, 0,04 mmol) e 2-(clorometil)-4-metilpiridina HCl (22 mg, 0,13 mmol) em DMF (0,7 mL) foi adicionado Cs_2CO_3 (68 mg, 0,21 mmol). A mistura foi agitada sob Ar a 80 °C durante a noite e de seguida 2-(clorometil)-4-metilpiridina HCl (22 mg, 0,13 mmol) e Cs_2CO_3 (100 mg) adicionais foram adicionados. A reação foi agitada sob Ar a 100 °C por 24 h. O composto do título (21 mg, 50%) foi isolado de acordo com os protocolos de procedimento e de purificação descritos no procedimento de acoplamento geral A seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D como o sal TFA. LCMS: TR = 2,00 min, MS(ES) 887 (M+H).

Exemplo 475

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-5-(1-(oxetan-3-ilmetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 3-iodo-1-metil-5-(1-(oxetan-3-ilmetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol

[0782]O composto do título (39 mg, 32%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 454 Passo B usando 3-iodo-1-metil-5-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol (100 mg, 0,31 mmol) e 3-(clorometil)oxetano (30 µL, 0,090 mmol). LCMS: TR = 1,339 min, MS(ES) 395,8 (M+H). LCMS: TR = 1,498 min, MS(ES) 378,9 (M+H).

Passo B. Exemplo 475

[0783]O composto do título (22 mg, 59%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (25 mg, 0,046 mmol) e 3-iodo-1-metil-5-(1-(oxetan-3-ilmetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol (37 mg, 0,093 mmol). LCMS: TR = 1,963 min, MS(ES) 805,9 (M+H).

Exemplo 476

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1-((4-metoxipiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[0784]O composto do título (6,6 mg, 38%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (15 mg, 0,020 mmol) e sal de 2-(clorometil)-4-metoxipiridina HCl (10 mg, 0,052 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,883 min, MS(ES) 846,8 (M+H).

Exemplo 477

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[0785]O composto do título (7,5 mg, 45%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (15 mg, 0,020 mmol) e 2-(clorometil)-6-metilpiridina (10 mg, 0,071 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,895 min, MS(ES) 830,8 (M+H).

Exemplo 478

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1-((5-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[0786]O composto do título (5,2 mg, 31%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (15 mg, 0,020 mmol) e sal de 2-(clorometil)-5-metilpiridina HCl (10 mg, 0,056 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,909 min, MS(ES) 830,8 (M+H).

Exemplo 479

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-carboxílico

[0787]O composto do título foi preparado de acordo com o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (45 mg, 0,06 mmol) e MeI (16 mg, 0,11

mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,12 min, MS(ES) 796 (M+H).

Exemplo 480

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-((4-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-3-carboxílico (2.º atropisômero eluído, configuração absoluta indeterminada)

[0788]O composto do título (7,2 mg, 45%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral G usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-3-carboxilato de metila (15 mg, 0,02 mmol) e 2-(clorometil)-4-metilpiridina HCl (7 mg, 0,04 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. O composto do título foi isolado como o 2.º estereoisômero a eluir por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN até 40-90% MeCN 0,1% TFA). LCMS: TR = 1,888 min, MS(ES) 802,9 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, $CDCl_3$) δ 8,42 (d, J = 5,6Hz, 0,5H), 8,38 (d, J = 5,6Hz, 0,5H), 8,28 (t, J = 8,0Hz, 1H), 7,90 (m, 0,5H), 7,84 (m, 0,5H), 7,68-7,61 (m, 1H), 7,40-7,29 (m, 2H), 7,10-7,02 (m, 2H), 6,61 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 5,80-5,75 (m, 1H), 4,51-4,34 (m, 1H), 4,23-4,07 (m, 1H), 3,98 (m, 1,5H), 3,97 (m, 1,5H), 3,94-3,75 (m, 3H), 3,58-3,49 (m, 0,5H), 3,47-3,39 (m, 0,5H), 3,20-2,86 (m, 2H), 2,80-2,60 (m, 1H), 2,44 (m, 3H), 2,34 (m, 3H), 2,33 (m, 3H), 2,28 (m, 1,5H), 2,24 (m, 1,5H), 2,10 (m, 1,5H), 2,07 (m, 1,5H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,26 (d, J = 6,8Hz, 1,5H), 1,19 (d, J = 6,8Hz, 1,5H).

Exemplo 481

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-carboxílico

[0789]O composto do título (3,6 mg, 33%) foi preparado de acordo com o

Procedimento Geral H usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (10 mg, 0,013 mmol) e sal de 2-(bromometil)piridina HBr (10 mg, 0,040 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,859 min, MS(ES) 818,8 (M+H).

Exemplo 482

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(2-((dimetilamino)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de 7-iodo-4-metoxi-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[0790]Uma solução de 4-(benziloxi)-7-bromo-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (200 mg, 0,71 mmol), CuI (10 mg, 0,052 mmol), (*trans*)-N^1,N^2-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (15 mg, 0,11 mmol), e NaI (250 mg, 1,67 mmol) em 1,4-dioxano (2 mL) foi aspergida com Ar por 5 min, de seguida selada e aquecida até 110 °C por 48 h. A reação foi esfriada até à t.a. e diluída com DCM (20 mL). A Solução orgânica foi lavada com NH_4OH aq. a 10% (20 mL), e a camada aquosa foi extraída com DCM. A camada orgânica combinada foi seca e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-100%) para render o composto do título (196 mg, 84%). LCMS: TR = 1,433 min, MS(ES) 331,8 (M+H).

Passo B. Preparação de (*R*)-7-(6-(2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[0791]O composto do título (156 mg, 61%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral B usando (*R*)-6-(2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (200 mg, 0,30mmol) e 7-iodo-4-metoxi-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (196 mg, 0,59 mmol). LCMS: TR = 2,293 min, MS(ES) 859,8 (M+H).

Passo C. Preparação de (*R*)-7-(6-(2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[0792]O composto do título (26 mg, 47%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(6-(2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (50 mg, 0,058 mmol) e sal de 2-(bromometil)piridina HBr (40 mg, 0,16 mmol). LCMS: TR = 2,175 min, MS(ES) 950,8 (M+H).

Passo D. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(2-(hidroximetil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[0793]O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 390 Passo D usando (*R*)-7-(6-(2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (26 mg, 0,027 mmol) e transportado de seguida sem purificação adicional. LCMS: TR = 0,864 min, MS(ES) 860,8 (M+H)(LC método II).

Passo E. Exemplo 482

[0794]O composto do título (4,0 mg, 33% 2 passos) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral J usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(2-(hidroximetil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (12 mg, 0,014 mmol) e sal de dimetilamina HCl (25 mg, 0,31 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,754 min, MS(ES)

873,9 (M+H).

Exemplo 483

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(2-((dimetilamino)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de (*R*)-7-(6-(2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[0795]O composto do título (11 mg, 19%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(6-(2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (50 mg, 0,058 mmol) e MeI (25 mg, 0,18 mmol). LCMS: TR = 2,386 min, MS(ES) 873,9 (M+H).

Passo B. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(2-(hidroximetil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1-metil-5-(piridin-2-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[0796]O composto do título em bruto foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 390 Passo D usando (*R*)-7-(6-(2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (11 mg, 0,013 mmol). LCMS: TR = 2,101 min, MS(ES) 783,9 (M+H).

Passo C. Exemplo 483

[0797]O composto do título (3,0 mg, 29% 2 passos) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral J usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(2-(hidroximetil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-carboxilato

de metila (10 mg, 0,013 mmol) e sal de dimetilamina HCl (25 mg, 0,31 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,860 min, MS(ES) 796,9 (M+H).

Exemplo 484

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-((4-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-3-carboxílico (1.º atropisômero eluído, configuração absoluta indeterminada)

[0798]O composto do título (5,6 mg, 35%) foi isolado como o 1.º estereoisômero a eluir em conjunto com o Exemplo 480. LCMS: TR = 1,870 min, MS(ES) 802,9 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, $CDCl_3$) δ 8,56-8,42 (m, 0,75H), 8,40-8,35 (m, 0,25H), 8,33-8,21 (m, 1H), 7,90 (m, 0,25H), 7,84 (m, 0,75H), 7,72-7,57 (m, 1H), 7,43-7,29 (m, 2H), 7,16-7,06 (m, 2H), 6,61 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 5,84-5,66 (m, 1H), 4,24-4,13 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,94 (m, 1H), 3,92-3,86 (m, 1H), 3,83-3,70 (m, 2H), 3,63-3,51 (m, 1H), 3,48-3,34 (m, 1H), 3,25-2,87 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,34 (m, 6H), 2,31 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,12-2,06 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,28-1,16 (m, 1H), 1,23-1,04 (m, 2H).

Exemplo 485

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-(ciclopropilmetoxi)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

[0799]O composto do título (7,3 mg, 71%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral H usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (10 mg, 0,013 mmol) e (bromometil)ciclopropano (8 mg, 0,059 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,337, 2,378 min, MS(ES) 781,9 (M+H).

Exemplo 486

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-5-((2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)-1*H*-indol-3-carboxílico.

Passo A. Preparação de 1-(7-bromo-5-nitro-1*H*-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ona

[0800]A uma solução de 7-bromo-5-nitro-1*H*-indol (1 g, 4,1 mmol) em DMF (12 mL) foi adicionado anidro trifluoroacético (3,3 mL, 16,4 mmol) a 0 °C. A mistura de reação foi aquecida até à t.a. e agitada durante a noite e de seguida vertida em salmoura e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de hex/EtOAc = 0-100%) para dar o composto do título. (1,30 g, 94%) ^{1}H-RMN (DMSO-d^{6}) δ 8,98 (m, 1H, J = 4Hz), 8,7 (m, 1H), 8,43 (m, 1H, J = 4Hz), ^{19}F RMN -75,2 (s)

Passo B. Preparação de ácido 7-bromo-5-nitro-1H-indol-3-carboxílico

[0801]1-(7-Bromo-5-nitro-1*H*-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ona (1,30 g, 3,9 mmol) foi submetido a refluxo em solução de NaOH aq. (30 mL, 20%) por 2 h. A mistura de reação foi esfriada até à t.a. e neutralizada com HCl. conc. A mistura foi extraída com EtOAc, e a camada orgânica foi seca e concentrada para render o composto do título (0,9 g, 98%). ^{1}H RMN (DMSO-d^{6}) δ 8,90 (m, 1H, J = 4Hz), 8,30 (m, 1H), 8,27 (m, 1H, J = 4Hz).

Passo C. Preparação de 7-bromo-5-nitro-1H-indol-3-carboxilato de metila

[0802]A uma suspensão de ácido 7-bromo-5-nitro-1*H*-indol-3-carboxílico (0,9 g, 3,8 mmol) em MeOH (30 mL) foi adicionado H_2SO_4 (0,3 mL). A mistura de reação foi submetido a refluxo durante a noite e de seguida foi concentrada. O resíduo foi dissolvido em EtOAc, lavado com solução de $NaHCO_3$ aq., seco e concentrado para render o composto do título. (0,8 g, 84%). ^{1}H RMN (DMSO-d^{6}) δ 8,82 (m, 1H, J = 4Hz), 8,31 (m, 1H), 8,20 (m, 1H, J = 4Hz), 3,85 (m, 3H).

Passo D. Preparação de 7-bromo-1-metil-5-nitro-1*H*-indol-3-carboxilato de metila

[0803]O composto do título (0,75 g, 89%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral G usando 7-bromo-5-nitro-1*H*-indol-3-carboxilato de metila (0,8 g, 2,7 mol) em DMF (10 mL) e MeI (340 µL, 5,4 mmol). ^{1}H RMN (DMSO-d^6) δ 8,87 (m, 1H, J = 4Hz), 8,48 (m, 1H), 8,27 (m, 1H, J = 4Hz), 4,24 (m, 3H), 3,88 (m, 3H).

Passo E. Preparação de 5-amino-7-bromo-1-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de metila

[0804]A uma solução de 7-bromo-1-metil-5-nitro-1*H*-indol-3-carboxilato de metila (0,75 g, 2,4 mmol) em 1,4-dioxano (60 mL) foi adicionada solução aq. de HCl (30 mL, 1,2 N) seguida por cloreto de estanho (2,7 g, 1,2 mmol). A mistura de reação foi submetida a refluxo por 3 h, esfriada até à t.a., neutralizada com NaOH e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi seca, concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de DCM/MeOH = 0-15%) para dar o composto do título (0,55 g, 82%). ^{1}H RMN (DMSO-d^6) δ 7,96 (m, 1H, J = 4Hz), 7,22 (m, 1H), 6,81 (m, 1H, J = 4Hz), 5,0 (s largo,2H), 4,00 (m, 3H), 3,76 (m, 3H).

Passo F. Preparação de 7-bromo-5-((terc-butoxicarbonil)amino)-1-metil-1H-indol-3-carboxilato de metila

[0805]A uma solução de 5-amino-7-bromo-1-metil-1H-indol-3-carboxilato de metila (0,55 g, 2,0 mmol) em THF (5 mL) foi adicionada solução aq. de NaOH aq. a 1,2 N (5 mL, 6,0 mM) e $(Boc)_2O$ (920 mg, 4,0 mmol). A mistura de reação foi agitada durante a noite à t.a. e de seguida extinta com MeOH e água (50 mL). A mistura foi extraída com EtOAc e a camada orgânica combinada foi seca, concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de hex/EtO = 0-100%) para dar o composto do título (0,60 g, 81%). ^{1}H RMN (DMSO-d^6) δ 9,42 (s largo,1H), 8,23 (m, 1H, J = 4Hz), 8,12 (m, 1H), 7,60 (m, 1H, J = 4Hz), 4,11 (m, 3H), 3,79 (m, 3H), 1,49 (m, 9H).

Passo G. Preparação de (*R*)-5-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de metila

[0806]O composto do título (400 mg, 78%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (330 mg, 0,6 mmol) e 7-bromo-5-((terc-butoxicarbonil)amino)-1-metil-1H-indol-3-carboxilato de metila (350 mg, 0,9 mmol). MS(ES) 841,2 (M+H).

Passo H. Exemplo 486

[0807]A uma solução de (*R*)-5-((terc-butoxicarbonil)amino)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de metila (40 mg, 0,047 mol) em DMF (2 mL) foi adicionado NaH (60%, 3,8 mg, 0,094 mol) sob N_2 a 0 °C e agitado por 10 min. 1-(2-Bromoetil)pirrolidina (14,5 mg, 0,080 mmol) foi adicionada e a mistura foi agitada por 10 min a 0 °C de seguida à t.a. por 1 h. A mistura de reação foi diluída com EtOAc (20 mL), lavada com salmoura (2 X 10 mL), seca, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de DCM/MeOH = 0-10%). O intermediário purificado foi dissolvido em HCl a 4N em 1,4-dioxano e a mistura de reação foi aquecida a 60 °C por 5 h e de seguida foi concentrada. O resíduo foi dissolvido em uma mistura de 1,4-dioxano e MeOH (4 mL, 1:1) e solução aq. de NaOH (2M, 1 mL) foi adicionada. A reação foi agitada por 3 h à t.a. e de seguida neutralizada com HCl aq. (1,2M). A mistura foi concentrada e purificada por HPLC (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN desde 50% até 95% CH_3CN por 4 min, 0,1% TFA) para dar o composto do título. MS(ES) 824,2 (M+H)

Exemplo 487

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-

(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-5-(piridin-3-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-carboxílico

[0808]O composto do título (7,1 mg, 66%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral H usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (10 mg, 0,013 mmol) e sal de 3-(clorometil)piridina HCl (8 mg, 0,049 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,913, 1,944 min, MS(ES) 818,8 (M+H).

Exemplo 488

(*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de etil-6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(4-(metoximetoxi)-2,6-dimetilfenil)-1H-indol-2-carboxilato

[0809]Etil-7-bromo-6-cloro-3-(3-((4-cloro-3,5-dimetil-hexa-2,4-dien-1-il)oxi)propil)-1*H*-indol-2-carboxilato (1,6 g, 3,0 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (550 g, 0,6 mmol), Sfos (0,62 g, 1,5 mmol), K_2CO_3 (1,24 g, 9 mmol) e ácido (4-(metoximetoxi)-2,6-dimetilfenil)borônico (1,26 g, 6,0 mmol) foram dissolvidos em 1,4-dioxano (10 mL) e água (2 mL). A mistura foi aspergida com Ar por 5 min de seguida irradiada sob micro-ondas por 1 h a 110 °C em Biotage Initiator. A mistura de reação foi esfriada até à t.a., diluída com EtOAc/água (80 mL, 1:1). A camada aquosa foi extraída com EtOAc, e a camada orgânica combinada foi seca sobre $MgSO_4$ e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/ EtOAc = 0-60%) para dar o composto do título. (1,5 g, 85%). ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,24 (m, 1H), 7,62 (m, 1H, J = 8Hz), 7,24 (m, 1H, J = 8Hz), 6,91 (m, 2H), 6,64 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 5,27 (m, 2H) 5,27 (q,2H, J_1= 12Hz, J_2= 8Hz), 4,01 (tr, 1H, J = 8Hz), 3,58 (m, 3H), 3,29 (tr, 2H, J = 4Hz), 2,36 (m, 3H), 2,30 (m, 3H), 2,19 (tr, 2H, J = 4Hz), 1,98 (m, 6H), 1,41 (tr, 3H, J = 8Hz).

Passo B. Preparação de (*R*)-1-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)propan-2-il)-6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(4-(metoximetoxi)-2,6-dimetilfenil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila

[0810]A uma solução de etil-6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(4-(metoximetoxi)-2,6-dimetilfenil)-1H-indol-2-carboxilato (1,45 g, 0,0025 mol) em MeCN (30 mL) foi adicionado Cs_2CO_3 (1,2 g, 0,0037 mol) e 2,2-dióxido de (*S*)-5-metil-1,2,3-oxatiazolidino-3-carboxilato de *terc*-butila (0,88 gr, 0,0037 mol), e a mistura foi agitada a 80 °C durante a noite. Cs_2CO_3 (0,5 eq) e 2,2-dióxido de (*S*)-5-metil-1,2,3-oxatiazolidino-3-carboxilato de *terc*-butila (0,5 eq) adicionais foram adicionados à reação e agitados por 6 h adicionais a 80 °C. A mistura de reação foi concentrada até metade do seu volume original e de seguida diluída com EtOAc (150 mL). A solução foi lavada com salmoura, seca e concentrada para dar o composto do título em bruto. Essa foi usada para o passo seguinte sem purificação. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,59 (m, 1H, J = 8Hz), 7,24 (m, 1H, J = 8Hz), 6,92 (m, 2H), 6,53 (m, 2H), 5,27 (m, 2H) 4,41 (q,2H, J_1= 12Hz, J_2= 8Hz), 4,12-4,10 (m, 1H), 4,01 (tr, 1H, J = 8Hz), 3,83-3,81 (m, 1H), 3,73-3,71 (m, 1H), 3,54 (m, 3H), 3,17 (m, 1H), 2,34 (m, 6H), 2,16 (tr, 2H, J = 4Hz), 2,06 (m, 3H), 2,00 (m, 3H), 2,19 (tr, 2H, J = 4Hz), 1,46 (tr, 3H, J = 8Hz), 1,38 (m, 9H), 1,20 (m, 3H, J = 8Hz).

Passo C. Preparação de (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4-(metoximetoxi)-2,6-dimetilfenil)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2*H*)-ona

[0811](*R*)-1-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)propan-2-il)-6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(4-(metoximetoxi)-2,6-dimetilfenil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila foi dissolvido em 1,4-dioxano (10 mL) e TFA (1,9 mL, 0,025 mol) e a mistura de reação foi aquecida a 70 °C durante a noite, de seguida foi concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-50%) para dar o composto do título (1,1 gr, 74% para 2 passos). ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,66 (m, 1H, J = 8Hz), 7,24 (m, 1H, J = 8Hz), 6,90 (m, 1H, J = 4Hz), 6,86 (m, 1H, J =

4Hz), 6,65 (m, 2H), 5,84 (s largo,1H) 5,25 (m, 2H), 3,79 (tr, 2H, J = 4Hz), 4,01-3,78 (m, 1H), 3,68 (dm, 1H, J_1= 2Hz,J_2= 12Hz), 3,56 (m, 3H), 3,42-3,38 (m, 2H), 3,34-3,11 (m, 1H), 2,35 (m, 6H), 2,23 (tr, 2H, J = 4Hz), 2,11 (m, 3H), 2,06 (m, 3H), 1,02 (m, 3H, J = 8Hz).

Passo D. Exemplo 488

[0812](*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4-(metoximetoxi)-2,6-dimetilfenil)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2*H*)-ona foi dissolvida em 1,4-dioxano (2 mL) e HCl a 4N em 1,4-dioxano (20 µL) e agitada a 50 °C durante a noite. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado por HPLC (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN desde 50% até 95% CH_3CN por 4 min, 0,1% TFA) para dar o composto do título. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,65 (m, 1H, J = 8Hz), 7,24 (m, 1H, J = 8Hz), 6,73 (m, 1H, J = 4Hz), 6,69 (m, 1H, J = 4Hz), 6,68 (m, 1H, J = 4Hz) 6,65 (m, 2H), 5,79 (s largo,1H), 4,04 (tr, 2H, J = 4Hz), 4,01-3,78 (m, 1H), 3,68 (dm, 1H, J_1= 2Hz, J_2= 12Hz), 3,45-3,35 (m, 2H), 3,13-3,10 (m, 1H), 3,09 (m, 6H), 2,23 (tr, 2H, J = 4Hz), 2,23 (m, 3H), 1,87 (m, 3H), 1,02 (m, 3H, J = 8Hz) ; MS(ES) 551,3 (M+H).

Exemplo 489

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridino-5-carboxílico

Passo A. Preparação de 3-bromo-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridino-5-carboxilato de metila

[0813]O composto do título (72 mg, 95%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral F usando ácido 1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridino-6-carboxílico (46 mg, 0,28 mmol) e MeI (53 µL, 0,85 mmol). LCMS: TR = 1,704 min, MS(ES) 268,3 (M+H).

Passo B. Exemplo 489

[0814]O composto do título (18 mg, 50%) foi preparado de acordo com o

Procedimento Geral I usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol) e 3-bromo-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridino-5-carboxilato de metila (16,1 mg, 0,06 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,894 MS(ES) 712,9 (M+H); ^{1}H RMN (500Mhz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, J = 8,1Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,7Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,7Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,0Hz, 1H), 6,73 (m, 2H), 4,51 (d, J = 13,1Hz, 1H), 4,47 (d, J = 13,1Hz, 1H), 4,39-4,28 (m, 1H), 4,00-3,92 (m, 2H), 3,88 (m, 3H), 3,78 (m, 1,5H), 3,77 (m, 1,5H), 3,40-3,30 (m, 1H), 3,28-3,18 (m, 1H), 2,24 (m, 6H), 2,11 (m, 1,5H), 2,09-2,04 (m, 2H), 2,02 (m, 1,5H), 1,96 (m, 1,5H), 1,87 (m, 1,5H), 1,15 (d, J = 6,3Hz, 1,5H), 1,12 (d, J = 6,3Hz, 1,5H).

Exemplo 490

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1*H*-indol-3-carboxílico

Passo A. Preparação de 7-bromo-1,5-dimetil-1*H*-indol-3-carboxilato de etila

[0815]A uma solução de 7-bromo-5-metil-1*H*-indol (100 mg, 0,45 mmol) em DMF (3 mL) foi adicionado K_2CO_3 (435 mg, 3,15 mmol) e MeI (60 µL, 135 mg, 0,90 mmol). A mistura de reação foi agitada a 60 °C por 4 h e de seguida extinta com solução aq. de NH_4Cl sat. e extraída com DCM. A camada orgânica combinada foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O resíduo foi dissolvido em tolueno (0,4 mL), e etilcloroformato (46 µL, 52,3 mg, 0,48 mmol) e Me_2AlCl (0,4 mL, 0,4 mmol, solução a 1,0 M em hexanos) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada à t.a. por 15 min de seguida extinta com solução aq. de NH_4Cl sat. e extraída com EtOAc. A camada orgânica combinada foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-100%) para render o composto do título (110 mg, 93% 2 passos).

LCMS: TR = 1,770 min, MS(ES) 295,9 (M+H).

Passo B. Preparação de 7-bromo-5-(bromometil)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de etila

[0816]A uma solução de 7-bromo-1,5-dimetil-1*H*-indol-3-carboxilato de etila (110 mg, 0,37 mmol) em CCl_4 (4 mL) foi adicionado AIBN (15,2 mg, 0,093 mmol) e NBS (66 mg, 0,37 mmol) a 60 °C. A mistura de reação foi submetida a refluxo por 3 h e de seguida foi concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-100%) para render o composto do título (120 mg, 90%). LCMS: TR = 1,772 min, MS(ES) 375,9 (M+H).

Passo C. Preparação de 5-(acetoximetil)-7-bromo-1-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de etila

[0817]A uma solução de 7-bromo-5-(bromometil)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de etila (31 mg, 0,083 mmol) em DMF (0,8 mL) foi adicionado NaOAc (13,6 mg, 0,166 mmol), e a mistura de reação foi agitada à t.a. por 24 h. A reação foi extinta com solução aq. de NH_4Cl sat. e extraída com DCM. A camada orgânica combinada foi seca e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-100%) para render o composto do título (25 mg, 85%). LCMS: TR = 1,620 min, MS(ES) 375,9 (M+Na); ^{1}H RMN (400Mhz, $CDCl_3$) δ 8,08 (d, J = 1,2Hz, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,35 (d, J = 1,3Hz, 1H), 5,09 (m, 2H), 4,30 (q, J = 7,1Hz, 2H), 4,10 (m, 3H), 2,04 (m, 3H), 1,34 (t, J = 7,1Hz, 3H).

Passo D. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-(hidroximetil)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de etila

[0818]O composto do título (8 mg, rendimento de 32%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral A usando 5-(acetoximetil)-7-bromo-1-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de etila (12 mg, 0,033 mmol) e (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-

dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (18,3 mg, 0,033 mmol). LCMS: TR = 2,031, 2,055 min, MS(ES) 769,9 (M+H).

Passo E. Exemplo 490

[0819]A uma solução de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-(hidroximetil)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de etila (20 mg, 0,026 mmol) em DCM (0,2 mL) foi adicionado peneiros moleculares a 4 Å (50 mg) e PCC (12 mg, 0,052 mmol), e a mistura de reação foi agitada à t.a. por 30 min de seguida extinta com solução aq. de NH_4Cl sat. e extraída com DCM. A camada orgânica combinada foi seca e concentrada. O resíduo foi redissolvido em DCM (0,2 mL) e Et_3N (0,03 mL) de seguida piperazina de N-metila (2 µL, 1,7 mg, 0,017 mmol) e $Na(OAc)_3BH$ (5,9 mg, 0,028 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada à t.a. por 4 h e, de seguida, extinta com solução aq. de $NaHCO_3$ sat. e extraída com DCM. A camada orgânica combinada foi seca e concentrada. Saponificação subsequente foi efetuada seguindo o Procedimento Geral D. O material em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN 35-95% MeCN, 0,1% TFA) para render o composto do título (2,1 mg, 10%, 3 passos). LCMS: TR = 1,809 min, MS(ES) 823,9 (M+H).

Exemplo 491

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-3-carboxílico (2.º atropisômero eluído, configuração absoluta indeterminada)

[0820]O composto do título (6,8 mg, 42%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral G usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-

il)-1*H*-indol-3-carboxilato de metila (15 mg, 0,02 mmol) e 2-(clorometil)-6-metilpiridina (6 mg, 0,04 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. O composto do título foi isolado como o 2.º estereoisômero a eluir por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN até 40-90% MeCN 0,1% TFA). LCMS: TR = 1,917 min, MS(ES) 802,9 (M+H).

Exemplo 492

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetil-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)pirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[0821]O composto do título (4,7 mg, 34% 2 passos) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral J usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(2-(hidroximetil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (13 mg, 0,015 mmol) e *N*-metilpiperazina (30 mg, 0,30 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,771 min, MS(ES) 928,8 (M+H).

Exemplo 493

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[0822]O composto do título (8,3 mg, 52%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (15 mg, 0,020 mmol) e 1-bromo-2-metoxietano (5 mg, 0,036 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,048 min, MS(ES) 783,8 (M+H).

Exemplo 494

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-3-carboxílico (1.º atropisômero eluído, configuração absoluta indeterminada)

[0823]O composto do título (4,2 mg, 26%) foi isolado em conjunto com o Exemplo 491 como um atropisômero separado (1.ª fração, estereoquímica absoluta indeterminada). LCMS: TR = 1,888 min, MS(ES) 802,9 (M+H).

Exemplo 495

Ácido (*R*)-7-bromo-5-((7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)metil)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxílico

[0824]O composto do título (4,6 mg, 10%, 2 passos) foi isolado em conjunto com (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-(hidroximetil)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de etila desde o Exemplo Passo D como um subproduto seguido por saponificação seguindo o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,173, 2,227 min, MS(ES) 805,7 (M+H).

Exemplo 496

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico

Passo A. Preparação de metil-(*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4-(metoximetoxi)-2,6-dimetilfenil)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato

[0825]O composto do título (160 mg, 86%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (R)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4-(metoximetoxi)-2,6-dimetilfenil)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona

(120 mg, 2,0 mmol) e 3-bromo-1-metil-1H-indol-5-carboxilato de metila (110 mg, 4,0 mol). MS(ES) 782,4 (M+H)..

Passo B. Exemplo 496

[0826]O composto do título (16 mg, 86%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 488 Passo D usando metil-(*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4-(metoximetoxi)-2,6-dimetilfenil)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato (20 mg, 0,026 mmol) seguido por saponificação seguindo o Procedimento Geral D. ^{1}H-RMN (DMSO-d^6) δ 9,45 (s largo,1H), 8,09 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,80 (m, 1H, J = 8Hz), 7,75 (m, 1H, J = 8Hz), 7,55 (m, 1H, J = 8Hz), 7,50 (m, 1H), 7,30 (m, 1H, J = 8Hz), 6,72 (m, 2H), 6,65 (m, 1H, J = 8Hz), 4,38 (dm, 1H, J_1= 2Hz, J_2= 12Hz), 3,97 (tr, 2H, J = 4Hz), 3,82 (m, 3H), 3,62 (m, 1H), 3,68 (dm, 1H, J_1= 2Hz, J_2= 12Hz), 3,45-3,35 (m, 1H), 2,27 (m, 6H), 2,06 (tr, 2H, J = 4Hz), 1,96 (m, 3H), 1,82 (m, 3H), 1,01 (m, 3H, J = 8Hz); MS(ES) 724,2 (M+H).

Exemplo 497

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(2,6-dimetil-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico

Passo A. Preparação de 3-((R)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-1-metil-3a,7a-di-hidro-1H-indol-5-carboxilato de metila

[0827]O composto do título (140 mg, 93%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 488 Passo D usando 3-((*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4-(metoximetoxi)-2,6-dimetilfenil)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-3a,7a-di-hidro-1H-indol-5-carboxilato de metila (160 mg, 0,2 mmol). ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,27 (m, 1H), 7,95 (m, 1H, J = 8Hz),

7,67 (m, 1H, J = 8Hz), 7,37 (m, 1H, J = 8Hz), 6,73 (m, 1H, J = 4Hz), 6,69 (m, 1H, J = 4Hz) 6,63 (m, 2H), 4,34 (dm, 1H, J_1= 2Hz, J_2= 12Hz), 4,00 (tr, 2H, J = 4Hz), 3,79 (m, 3H), 3,80 (m, 2H), 3,62 (dm, 1H, J_1= 2Hz, J_2= 12Hz), 3,45-3,35 (m, 1H), 2,35 (m, 6H), 2,23 (tr, 2H, J = 4Hz), 2,09 (m, 3H), 1,95 (m, 3H), 1,22 (m, 3H, J = 8Hz).

Passo B. Exemplo 497

[0828]A uma solução de 3-((*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-3a,7a-di-hidro-1H-indol-5-carboxilato de metila (20 mg, 0,027 mol) em DMF anidro (2 mL) foi adicionado NaH (60%, 3,8 mg, 0,094 mol) a 0 °C sob atmosfera N_2. A mistura de reação foi agitada por 10 min de seguida 2-(bromometil)piridina (7,9 mg, 0,046 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada a 0 °C por 10 min de seguida aquecida até à t.a. e agitada por 1 h adicional. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (20 mL), lavada com salmoura, seca e concentrada. O resíduo foi dissolvido em uma mistura de 1,4-dioxano e MeOH (4 mL, 1:1) e solução aq. de NaOH (2M, 1 mL) foi adicionada. A reação foi agitada por 5 h à t.a. e de seguida neutralizada com HCl aq. (1,2M). A mistura foi concentrada e purificada por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN até 45-95% MeCN 0,1% TFA) para dar o composto do título. ^{1}H-RMN (DMSO-d^6) δ 8,61 (m, 1H), 8,10 (m, 1H, J = 2Hz), 7,93-7,91 (m, 1H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,77 (m, 1H, J = 8Hz), 7,63 (m, 1H), 7,56 (m, 1H, J = 8Hz), 7,51 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,32 (m, 1H, J = 8Hz), 7,29 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,72 (m, 2H), 5,52 (m, 2H), 4,39 (dm, 1H, J_1= 2Hz, J_2= 12Hz), 4,03 (tr, 2H, J = 4Hz), 3,82 (m, 3H), 3,75 (m, 2H), 3,48 (dm, 1H, J_1= 2Hz, J_2= 12Hz), 3,45-3,35 (m, 1H), 2,24 (m, 6H), 2,07 (tr, 2H, J = 4Hz), 1,89 (m, 3H), 1,82 (m, 3H), 1,08 (m, 3H, J = 8Hz); MS(ES) 815,3 (M+H).

Exemplo 498

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-

(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-5-((2-(dimetilamino)etil)amino)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxílico

[0829]O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 486 Passo H usando (*R*)-5-((terc-butoxicarbonil)amino)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de metila (40 mg, 0,047 mol) e 2-bromo-*N*,*N*-dimetiletan-1-amina (12,3 mg, 0,080 mmol). MS(ES) 798,2 (M+H).

Exemplo 499

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1-((6-morfolinopiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de (*R*)-1-((6-bromopiridin-2-il)metil)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila

[0830]O composto do título (167 mg, 91%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (150 mg, 0,20 mmol) e 2-bromo-6-(bromometil)piridina (102 mg, 0,41 mmol). LCMS: TR = 2,37 min, MS(ES) 909 (M+H).

Passo B. Exemplo 499

[0831]Uma solução de (*R*)-1-((6-bromopiridin-2-il)metil)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (25 mg, 0,03 mmol) em morfolina (0,5 mL) foi agitada a 110 °C durante a noite. A mistura de reação foi diluída com água e EtOAc. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. A camada orgânica combinada foi seca e concentrada. O resíduo foi saponificado seguindo o

Procedimento Geral D para dar o composto do título (15 mg, 56%) como um sal TFA. LCMS: TR = 2,05 min, MS(ES) 888 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 7,74 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,29-7,34 (m, 2H), 6,83 (m, 1H), 6,77 (m, 2H), 6,50 (m, 1H), 6,22 (m, 1H), 5,58 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 3,72 (m, 1,5H), 3,69 (m, 1,5H), 3,37-3,40 (m, 1H), 3,13-3,26 (m, 4H), 2,98-3,08 (m, 2H), 2,90-2,96 (m, 2H), 2,65-2,72 (m, 2H), 2,36 (m, 3H), 2,22 (m, 6H), 2,04 (m, 3H), 1,77-1,94 (m, 5H), 1,02 (m, 3H).

Exemplo 500

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1-((4-morfolinopiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de (*R*)-1-((4-bromopiridin-2-il)metil)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila

[0832]O composto do título (104 mg, 85%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (150 mg, 0,20 mmol) e 4-bromo-2-(clorometil)piridina. LCMS: TR = 2,33 min, MS(ES) 909 (M+H).

Passo B. Exemplo 500

[0833]O composto do título (18 mg, 66%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 499 Passo B usando (*R*)-1-((4-bromopiridin-2-il)metil)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (25 mg, 0,03 mmol). LCMS: TR = 1,96 min, MS(ES) 888 (M+H).

Exemplo 501

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-

(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-((5-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-3-carboxílico (1.º atropisômero eluído, configuração absoluta indeterminada)

[0834]O composto do título (5,9 mg, 37%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-3-carboxilato de metila (15 mg, 0,02 mmol) e cloridrato de 2-(clorometil)-5-metilpiridina (3,5 mg, 0,04 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. O composto do título foi isolado como o 1.º estereoisômero a eluir por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN até 40-90% MeCN 0,1% TFA). LCMS: TR = 2,047 min, MS(ES) 802,9 (M+H).

Exemplo 502

(*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil)-6-(4,6-dimetil-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)pirimidin-5-il)-4-metil-2-(1-metil-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-indol-3-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1-(2H)-ona

Passo A. Preparação de (*R*)-6-(2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-3-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

[0835]O composto do título (60 mg, 76%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-6-(2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (60 mg, 0,090 mmol) e 3-iodo-1-metil-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol (62 mg, 0,18 mmol). LCMS: TR = 2,166 min, MS(ES) 867,9 (M+H).

Passo B. Preparação de (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(2-(hidroximetil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-2-(1-metil-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-3-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

[0836]A uma solução de (*R*)-6-(2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-7-

cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-3-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (60 mg, 0,070 mmol) em MeOH (4,6 mL) foi adicionada solução de HCl (1 mL) seguida por Pd/C (50 mg). A mistura de reação foi agitada à t.a. por 20 h sob atmosfera H_2. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado. O composto do título em bruto (45 mg) foi usado para o passo seguinte sem purificação adicional. LCMS: TR = 1,961 min, MS(ES) 777,9 (M+H).

Passo C. Preparação de metanossulfonato de (*R*)-(5-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-3-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetra-hidropirazino[1,2-*a*]indol-6-il)-4,6-dimetilpirimidin-2-il)metila

[0837]DIPEA (13,1 µL, 0,080 mmol) e MsCl (5,4 µL, 0,070 mmol) foram adicionados a uma solução de (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(2-(hidroximetil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-2-(1-metil-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-3-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (45 mg, 0,060 mmol) em DCM (0,5 mL) a 0 °C. A reação foi aquecida até à t.a. e agitada por 1 h e de seguida foi concentrada. O composto em bruto (40 mg) foi usado para o passo seguinte sem purificação adicional. LCMS: TR = 2,079 min, MS(ES) 855,8 (M+H).

Passo D. Exemplo 502

[0838]1-Metilpiperazina (15,6 µL, 0,14 mmol) foi adicionada a uma solução de metanossulfonato de (*R*)-(5-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-3-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetra-hidropirazino[1,2-*a*]indol-6-il)-4,6-dimetilpirimidin-2-il)metila (20 mg, 0,020 mmol) em DMF (1 mL). A reação foi agitada a 60 °C por 1 h, extinta com água de seguida extraída com DCM. A camada orgânica combinada foi seca e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/MeCN até 42-95% MeCN 0,1% TFA). O sal de TFA isolado foi neutralizado usando $NaHCO_3$ sat. aq. para render o composto do título (7 mg, rendimento de 35%).

LCMS: TR = 1,814 min, MS(ES) 859,9 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, Clorofórmio-*d*) δ 8,19 (d, J = 1,0Hz, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,01 (dd, J = 8,5,1,2Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,7Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,7Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,6Hz, 1H), 6,61 (m, 2H), 4,40 (dd, J = 12,5,3,3Hz, 1H), 4,00 – 3,97 (m, 4H), 3,94 (m, 3H), 3,81 (m, 3H), 3,79 – 3,66 (m, 3H), 3,51 – 3,30 (m, 6H), 3,12 – 2,97 (m, 3H), 2,76 (m, 3H), 2,39 (m, 3H), 2,29 (m, 6H), 2,26 (m, 3H), 2,24 – 2,19 (m, 2H), 1,23 (d, J = 6,5Hz, 3H).

Exemplo 503

(*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetil-2-(morfolinometil)pirimidin-5-il)-4-metil-2-(1-metil-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-3-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

[0839]O composto do título (12 mg, 61%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 502 Passo D usando morfolina (12,1 µL, 0,14 mmol) e metanossulfonato de (*R*)-(5-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-3-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetra-hidropirazino[1,2-*a*]indol-6-il)-4,6-dimetilpirimidin-2-il)metila (20 mg, 0,020 mmol). LCMS: TR = 1,878 min, MS(ES) 846,8 (M+H).

Exemplo 504

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1-((4-(piperidin-1-il)piridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[0840]O composto do título (15 mg, 55%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 499 Passo B usando (*R*)-1-((4-bromopiridin-2-il)metil)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (25 mg, 0,03 mmol) e piperidina (0,5 mL). LCMS: TR = 2,08 min, MS(ES) 886 (M+H).

Exemplo 505

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1-((6-(piperidin-1-il)piridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[0841]O composto do título (21 mg, 78%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 517 Passo B usando (*R*)-1-((6-bromopiridin-2-il)metil)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (25 mg, 0,03 mmol) e piperidina (0,5 mL). LCMS: TR = 2,09 min, MS(ES) 886 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 7,73 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,22-7,29 (m, 2H), 6,84 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 6,50 (s l, 1H), 6,19-6,22 (s l, 1H), 5,30-5,48 (m, 2H), 4,57 (m, 1H), 4,04 (s l, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,73 (m, 1,5H), 3,69 (m, 1,5H), 3,39 (m, 1H), 3,14-3,26 (m, 3H), 2,97 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,36 (m, 3H), 2,22 (m, 6H), 2,04 (m, 3H), 1,94 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,75 (s l, 2H), 1,16-1,25 (m, 6H), 1,03 (m, 3H).

Exemplo 506

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-(hidroximetil)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxílico

[0842]O composto do título (1,5 mg, 25%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral D usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-(hidroximetil)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de etila (6,2 mg, 0,008 mmol). LCMS: TR = 2,041, 2,066 min, MS(ES) 741,9 (M+H).

Exemplo 507

Ácido (*R*)-7-(7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-((5-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-3-carboxílico (2.º atropisômero eluído, configuração

absoluta indeterminada)

[0843]O composto do título (6,3 mg, rendimento de 39%) foi isolado em conjunto com o Exemplo 501 como um atropisômero separado (2.ª fração, estereoquímica absoluta indeterminada). LCMS: TR = 2,155 min, MS(ES) 802,9 (M+H).

Exemplo 508

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(2,6-dimetil-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico

[0844]O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 497 Passo B usando 3-((*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-3a,7a-di-hidro-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (20 mg, 0,027 mol) e 1-(2-bromoetil)pirrolidina (8,5 mg, 0,046 mmol). ^{1}H-RMN (MeOH-d^4) δ 8,23 (m, 1H, J = 1Hz), 7,94 (dm, 1H, J = 1,5Hz,J = 10Hz), 7,75 (m, 1H, J = 8Hz), 7,50 (m, 1H, J = 8Hz), 7,34 (m, 1H), 7,30 (m, 1H, J = 8Hz), 6,96 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,64 (m, 2H), 4,41 (tr, 2H, J = 4Hz), 4,39 (dm, 1H, J_1= 2Hz, J_2= 12Hz), 3,99-3,67 (m, 2H), 3,87 (m, 3H), 3,75 (m, 2H), 3,69 (tr, 2H, J = 4Hz), 3,58 (dm, 1H, J_1= 2Hz, J_2= 12Hz), 3,49-3,45 (m, 1H), 2,31 (m, 6H), 2,21 (tr, 2H, J = 4Hz), 2,20-2,18 (m, 4H), 2,12 (m, 3H), 2,09-2,06 (m, 4H), 1,98 (m, 3H), 1,23 (m, 3H, J = 8Hz); MS(ES) 821,3 (M+H),

Exemplo 509

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)-2,6-dimetilfenil)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico

[0845]O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 497, Passo B usando 3-((*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-

dimetilfenoxi)propil)-6-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-3a,7a-di-hidro-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (20 mg, 0,027 mol) e 2-bromo-*N*,*N*-dimetiletan-1-amina (7,0 mg, 0,046 mmol). MS(ES) 795,5 (M+H),

Exemplo 510

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-(2-(dimetilamino)etil)-1*H*-indol-5-carboxílico

[0846]O composto do título (3,6 mg, 33%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral G usando (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (10 mg, 0,01 mmol) e bromidrato de 2-bromo-*N*,*N*-dimetiletan-1-amina (7 mg, 0,03 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,844 min, MS(ES) 768,9 (M+H).

Exemplo 511

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1*H*-indol-5-carboxílico

[0847]O composto do título (7,2 mg, 65%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral G usando (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (10 mg, 0,01 mmol) e bromidrato de 1-(2-bromoetil)pirrolidina (7 mg, 0,03 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,899 min, MS(ES) 794,9 (M+H).

Exemplo 512

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-(2-

metoxietil)-1*H*-indol-3-carboxílico

[0848]O composto do título (11,9 mg, 79%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-3-carboxilato de metila (15 mg, 0,02 mmol) e 1-bromo-2-metoxietano (3 mg, 0,04 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,234 min, MS(ES) 755,8 (M+H).

Exemplo 513

2,2,2-Trifluoroacetato de 3-((2-carboxi-7-((*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-il)oxi)-1,1-dimetilpirrolidin-1-io

[0849]A uma solução de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-5-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de etila (20 mg, 0,026 mmol) em DMF (1 mL) foi adicionado Cs_2CO_3 (25 mg, 0,77 mmol) e 3-bromopirrolidino-1-carboxilato de terc-butila (15 mg, 0,060 mmol). A reação foi aquecida até 80 °C por 16 h, de seguida diluída com DCM/H_2O (10 mL, 1:1). As camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com DCM (2 x 5 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos por passagem através de um separador de fase e foram concentrados. LCMS: TR = 2,373 min, MS(ES) 946,8 (M+Na). O produto de reação em bruto foi dissolvido em DCM (3 mL) e TFA (0,5 mL) foi adicionado. A reação foi agitada por 4 h à t.a. e de seguida foi concentrada. LCMS: TR = 2,017, 2,088 min, MS(ES) 824,8 (M+H). O resíduo foi dissolvido em MeCN (2 mL) e K_2CO_3 (20 mg, 0,14 mmol) e MeI (8 mg, 0,057 mmol) foram adicionados em sequência. A reação foi agitada por 1 h à t.a. e de seguida diluída com DCM/H_2O (10 mL, 1:1). As camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com DCM. Os extratos orgânicos combinados foram secos e concentrados. LCMS: TR = 2,062, 2,116 min, MS(ES) 952,9 (M).O resíduo foi

saponificado de acordo com o Procedimento Geral D para render o composto do título (3 mg, rendimento de 14%). LCMS: TR = 1,868 min, MS(ES) 824,8 (M).

Exemplo 514

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1-((4-vinilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[0850]Uma solução de (*R*)-1-((4-bromopiridin-2-il)metil)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (50 mg, 0,06 mmol), $Pd(OAc)_2$ (1 mg, 0,005 mmol), tetrafluoroborato de triciclo-hexilfosfina (4 mg, 0,011 mmol), K_3PO_4 (23 mg, 0,11 mmol). Éster pinacólico do ácido vinilborônico (0,011 mL, 0,07 mmol) em 5:1 DME/água (1 mL) foi purgado com Ar e agitado a 80 °C durante a noite. A solução foi esfriada até à t.a., diluída com EtOAc, filtrada através de Celite, lavando com EtOAc e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-100%) seguido por saponificação seguindo o Procedimento Geral D para dar o composto do título (28 mg, 78%) como sal TFA. LCMS: TR = 2,09 min, MS(ES) 829 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 8,20 (m, 1H), 7,73 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,26-7,32 (m, 2H), 6,86 (m, 1H), 6,71 (m, 2H), 6,57 (s l, 1H), 6,40-6,50 (m, 1H), 6,08-6,27 (m, 1H), 5,73-5,81 (m, 1H), 5,45-5,60 (m, 1H), 5,31-5,35 (m, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,73 (m, 3H), 3,26-3,34 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,53 (m, 2H), 2,37 (m, 3H), 2,21 (m, 6H), 2,07 (m, 3H), 1,70-1,97 (m, 5H), 1,02 (m, 3H).

Exemplo 515

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1-((4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[0851]O composto do título (15 mg, 54% sal TFA) foi preparado seguindo o

procedimento descrito no Exemplo 499 Passo B usando (*R*)-1-((4-bromopiridin-2-il)metil)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (32 mg, 0,04 mmol) e 1-metilpiperazina (0,5 mL, 4,6 mmol). LCMS: TR = 1,75 min, MS(ES) 901 (M+H).

Exemplo 516

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1-((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[0852]O composto do título (18 mg, 55% sal TFA) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 499 Passo B usando (*R*)-1-((6-bromopiridin-2-il)metil)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (30 mg, 0,03 mmol) e 1-metilpiperazina (0,5 mL, 4,6 mmol). LCMS: TR = 2,02 min, MS(ES) 901 (M+H).

Exemplo 517

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1-((6-vinilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[0853]O composto do título (21 mg, 49%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 514 usando (*R*)-1-((6-bromopiridin-2-il)metil)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (50 mg, 0,06 mmol). LCMS: TR = 2,24 min, MS(ES) 829 (M+H).

Exemplo 518

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-(pirimidin-4-

ilmetil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[0854]O composto do título (5,8 mg, 29%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral G usando ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-1-(pirimidin-4-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico (18 mg, 0,025 mmol) e metanossulfonato de pirimidin-4-ilmetila (15 mg, 0,080 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,021 min, MS(ES) 789,8 (M+H).

Exemplo 519

Ácido (*R)*-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-5-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)-1H-indol-2-carboxílico

[0855]A uma solução de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (10 mg, 0,013 mmol), trifenilfosfina (10 mg, 0,038 mmol) e 1-metilpiperidin-4-ol (20 mg, 0,17 mmol) em THF (1 mL) foi adicionado (*E*)-diazeno-1,2-dicarboxilato de di-*terc*-butila (10 mg, 0,044 mmol) à t.a. A reação foi agitada por 18 h à t.a., de seguida aquecida até 60 °C por 16 h. A reação foi esfriada até à t.a., diluída com DCM/H_2O (10 mL, 1:1) e extraída com DCM. Os extratos orgânicos combinados foram secos e concentrados. O produto em bruto foi saponificado seguindo o Procedimento Geral D e purificado por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN 35-95% MeCN 0,1% TFA) para render o composto do título (4,5 mg, 42%). LCMS: TR = 1,839 min, MS(ES) 824,8 (M+H).

Exemplo 520

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-

1-((4-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[0856]O composto do título (14 mg, 83%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (15 mg, 0,020 mmol) e sal de 2-(clorometil)-4-metilpiridina HCl (10 mg, 0,056 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,022 min, MS(ES) 830,8 (M+H).

Exemplo 521

Ácido 7-((*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-5-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)-1*H*-indol-2-carboxílico

[0857]O composto do título (8,6 mg, 41%) foi isolado em conjunto com o Exemplo 513 seguindo o procedimento descrito no Exemplo 513. LCMS: TR = 1,897, 1,929 min, MS(ES) 810,9 (M+H).

Exemplo 522

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-5-(piridin-2-iloxi)-1*H*-indol-2-carboxílico

[0858]O composto do título (1,5 mg, 14%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral H usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (10 mg, 0,013 mmol) e 2-fluoropiridina (8 mg, 0,082 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,207, 2,246 min, MS(ES) 804,9 (M+H).

Exemplo 523

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-5-

((piridin-2-ilmetil)amino)-1*H*-indol-3-carboxílico

[0859]O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 486 Passo H usando (*R*)-5-((terc-butoxicarbonil)amino)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de metila (40 mg, 0,047 mol) e 2-(bromometil)piridina (13,8 mg, 0,080 mmol). MS(ES) 818,2 (M+H),

Exemplo 524

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-2-(1-(2-metoxietil)-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-3-il)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 1-(2-metoxietil)-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol

[0860]NaH (8,5 mg, 0,35 mmol) foi adicionado a uma solução de 5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol (35 mg, 0,18 mmol) em DMF (2 mL) a 0 °C. Depois de 30 min, éter metílico de 2-bromoetila (22 µL, 0,23 mmol) foi adicionado lentamente. A reação foi aquecida até à t.a. e agitada por 1 h. A reação foi extinta com água e extraída com EtOAc (3 x 10 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com água, seca e concentrada para dar o composto do título em bruto (34 mg), o qual foi usado para o passo seguinte sem purificação adicional. LCMS: TR = 1,172 min, MS(ES) 257,1 (M+H).

Passo B. Preparação de 3-iodo-1-(2-metoxietil)-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol

[0861]NIS (30 mg, 0,13 mmol) foi adicionado a uma solução de 1-(2-metoxietil)-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol (34 mg, 0,13 mmol) em DMF (1,3 mL) a 0 °C, e a mistura de reação foi agitada a 0 °C por 1 h. A reação foi extinta com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica combinada foi lavada com água, seca e concentrada para dar o composto do título em bruto (50 mg), o qual foi usado para

o passo seguinte sem purificação adicional. LCMS: TR = 1,241 min, MS(ES) 383,8 (M+H).

Passo C. Exemplo 524

[0862]O composto do título (30 mg, 68%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,060 mmol) e 3-iodo-1-(2-metoxietil)-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol (50 mg, 0,11 mmol). LCMS: TR = 2,167 min, MS(ES) 793,9 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 8,44 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,84 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,29 (d, J = 8,6Hz, 1H), 6,72 (m, 2H), 4,50 – 4,44 (m, 1H), 4,36 (t, J = 4,5Hz, 2H), 4,19 – 4,16 (m, 2H), 3,98 (t, J = 7,0Hz, 2H), 3,87 (m, 3H), 3,77 (d, J = 4,8Hz, 3H), 3,70 (d, J = 5,2Hz, 2H), 3,66 – 3,63 (m, 1H), 3,39 – 3,31 (m, 1H), 3,25 – 3,19 (m, 4H), 2,22 (m, 5H), 2,12 – 2,03 (m, 5H), 1,97 – 1,88 (m, 3H), 1,10 (d, J = 6,2Hz, 3H).

Exemplo 525

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 1-morfolino-2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-1-il)etan-1-ona

[0863]Bis(pinacolato)diboro (434 mg, 1,71 mmol), KOAc (419 mg, 4,27 mmol) e $PdCl_2$(dppf)•DCM (58 mg, 0,07 mmol) foram adicionados a uma solução de 2-(5-bromo-1*H*-indol-1-il)-1-morfolinoetan-1-ona (460 mg, 1,42 mmol) em tolueno (2,9 mL) sob atmosfera de Ar. A reação foi agitada a 90 °C por 18 h e de seguida filtrada através Celite e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de DCM/MeOH = 0-1%) até conferir o composto do título (520 mg, quant.). LCMS: TR = 1,527 min, MS(ES) 371,1 (M+H).

Passo B. Preparação de 2-(5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-1-il)-1-morfolinoetan-1-ona

[0864]3-Bromo-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol (50 mg, 0,31 mmol), $PdCl_2$(dppf)•DCM (13 mg, 0,020 mmol), K_2CO_3 (370 µL, 0,93 mmol, solução aq. a 2,5 M) foram adicionados a uma solução de 1-morfolino-2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-1-il)etan-1-ona (149 mg, 0,40 mmol) em MeCN (1,5 mL). A mistura de reação foi desgaseificada usando Ar e agitada a 85 °C por 16 h. A mistura de reação foi filtrada através de Celite, e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de DCM/MeOH = 0-3%) até conferir o composto do título (100 mg, quant.). LCMS: TR = 1,155 min, MS(ES) 323,1 (M+H).

Passo C. Preparação de 2-(3-iodo-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-1-il)-1-morfolinoetan-1-ona

[0865]O composto do título em bruto (65 mg) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 524 Passo B usando 2-(5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-1-il)-1-morfolinoetan-1-ona (55 mg, 0,17 mmol). LCMS: TR = 1,245 min, MS(ES) 451,8 (M+H).

Passo D. Exemplo 525

[0866]O composto do título (15 mg, 31%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,060 mmol) e 2-(3-iodo-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-1-il)-1-morfolinoetan-1-ona (50 mg, 0,11 mmol). LCMS: TR = 2,008 min, MS(ES) 862,9 (M+H).

Exemplo 526

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol

[0867]O composto do título (270 mg, 82%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 525, Passo B usando 3-Bromo-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol (150 mg, 0,93 mmol) e 1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (483 mg, 1,20 mmol). LCMS: TR = 1,858 min, MS(ES) 357,1 (M+H).

Passo B. Preparação de 1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-iodo-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol

[0868]O composto do título (100 mg, 27%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 524 Passo B usando 1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol (270 mg, 0,76 mmol). LCMS: TR = 2,077 min, MS(ES) 483,0 (M+H).

Passo C. Preparação (*R*)-2-(1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-3-il)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

[0869]O composto do título (67 mg, 67%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (60 mg, 0,11 mmol) e 1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-iodo-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol (99 mg, 0,21 mmol). LCMS: TR = 1,683 min, MS(ES) 893,0 (M+H).

Passo D. Preparação de (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-2-(1-(2-hidroxietil)-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-3-il)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

[0870]TBAF (75 µL, 0,070 mmol) foi adicionado a uma solução de (*R*)-2-(1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-3-il)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-

hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (67 mg, 0,070 mmol) em THF (1 mL) a 0 °C. A reação foi agitada a 0 °C por 30 min de seguida foi concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de DCM/MeOH = 0-2%) para render o composto do título (34 mg, 59%). LCMS: TR = 2,005 min, MS(ES) 779,9 (M+H).

Passo E. Preparação de metanossulfonato de (*R*)-2-(3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-1-il)etila

[0871]O composto do título em bruto (37 mg) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 502 Passo C usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-2-(1-(2-hidroxietil)-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-3-il)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (34 mg, 0,060 mmol), DIPEA (9,9 µL, 0,060 mmol) e MsCl (4,1 µL, 0,050 mmol). LCMS: TR = 2,056 min, MS(ES) 857,9 (M+H).

Passo F. Exemplo 526

[0872]1-Metilpiperazina (29 µL, 0,26 mmol) foi adicionado a uma solução de metanossulfonato de (*R*)-2-(3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-1-il)etila (37 mg, 0,040 mmol) em DMF (1 mL). A reação foi agitada a 90 °C por 5 dias. A mistura de reação foi extinta com água e extraída com DCM. A camada orgânica combinada foi seca e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/MeCN até 45-95% MeCN 0,1% TFA) seguida por neutralização usando $NaHCO_3$ sat. aq. até conferir o composto do título (9 mg, 24%) LCMS: TR = 1,827 min, MS(ES) 861,9 (M+H).

Exemplo 527

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(5-(1-metil-1*H*-

1,2,4-triazol-3-il)-1-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de ácido 2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-1-il)acético

[0873]LiOH (2,22 mL, 4,44 mmol, Solução a 2M) foi adicionado a uma solução de 2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-1-il)acetato de metila (700 mg, 2,22 mmol) em THF/MeOH/H_2O (8,9 mL, 4:1:1) a 0 °C. A reação foi agitada a 0 °C por 1 h e de seguida foi concentrada. O resíduo foi diluído com água e acidificado com HCl a 2 N. A mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica combinada foi seca e concentrada para dar o composto do título em bruto (630 mg), o qual foi usado para o passo seguinte sem purificação adicional. LCMS: TR = 1,473 min, MS(ES) 302,1 (M+H).

Passo B. Preparação de 1-(pirrolidin-1-il)-2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-1-il)etan-1-ona

[0874]BOP (441 mg, 1,00 mmol), pirrolidina (273 µL, 3,32 mmol) e *N*-metilmorfolina (456 µL, 4,15 mmol) foram adicionados a uma solução de ácido 2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-1-il)acético (250 mg, 0,83 mmol) em DMF (5,5 mL). A mistura de reação foi agitada à t.a. por 1 h. A mistura de reação foi extinta com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica combinada foi lavada com água, seca e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de DCM/MeOH = 0-2%) para render o composto do título (150 mg, 51%). LCMS: TR = 1,606 min, MS(ES) 355,0 (M+H).

Passo C. Preparação de 2-(5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)etan-1-ona

[0875]O composto do título (38 mg, rendimento de 44%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 525, Passo B usando 3-Bromo-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol (45 mg, 0,28 mmol) e 1-(pirrolidin-1-il)-2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-1-il)etan-1-ona (157 mg, 0,44 mmol). LCMS: TR = 1,087 min, MS(ES) 310,0 (M+H).

Passo D. Preparação de 2-(3-iodo-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)etan-1-ona

[0876]O composto do título em bruto (45 mg) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 524, Passo B usando 2-(5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)etan-1-ona (38 mg, 0,12 mmol). LCMS: TR = 0,177 min, MS(ES) 435,9 (M+H).

Passo E. Exemplo 527

[0877]O composto do título (15 mg, rendimento de 32%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,060 mmol) e 2-(3-iodo-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)etan-1-ona (48 mg, 0,11 mmol). LCMS: TR = 2,081 min, MS(ES) 846,9 (M+H).

Exemplo 528

Ácido (*R*)-1-((6-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)metil)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1-((6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila

[0878]Uma solução de (*R*)-1-((6-bromopiridin-2-il)metil)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (50 mg, 0,05 mmol) e piperazina (24 mg, 0,27 mmol) em dioxano (0,5 mL) foi agitada em um frasco

selado a 110 °C durante a noite. A solução foi diluída com EtOAc e água. A camada aquosa foi extraída com EtOAc. A solução orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de DCM/MeOH = 0-8%, com NH_4OH conc. a 1%) para dar o composto do título (30 mg, 60%). LCMS: TR = 2,20 min, MS(ES) 915 (M+H).

Passo B. Exemplo 528

[0879]A uma solução de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1-((6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (30 mg, 0,03 mmol) e Et_3N (0,01 mL, 0,08 mmol) em DCM (0,50 mL) a 0 °C sob Ar foi adicionada, gota a gota, uma solução de cloreto de acetila (5 mg, 0,07 mmol) em DCM (0,2 mL). Depois de 15 minutos, o banho de gelo foi removido e a solução foi agitada à t.a. por 2 h. A mistura de reação foi diluída com DCM e metanol, e concentrada. O resíduo foi saponificado seguindo o Procedimento Geral D para dar o composto do título (15 mg, 44%) como um sal TFA. LCMS: TR = 2,11 min, MS(ES) 929 (M+H);^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 7,77 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,25-7,34 (m, 2H), 6,86 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 6,51 (d, J = 8,5Hz, 1H), 6,23 (m, 1H), 5,57 (m, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,12-4,45 (m l, 4H), 4,07 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,72 (m, 3H), 3,43 (m, 1H), 2,95-3,35 (m, 5H), 2,89 (m, 3H), 2,72 (m, 1H), 2,36 (m, 3H), 2,22 (m, 6H), 2,04-2,19 (m, 3H), 1,72-1,94 (m, 6H), 1,04 (m, 3H).

Exemplo 529

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-2-(1-(2-cloroetil)-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-3-il)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2*H*)-ona

[0880]O composto do título (5 mg, rendimento de 15%) foi isolado como um subproduto a partir da reação do Exemplo 526 Passo E. LCMS: TR = 2,209 min, MS(ES) 797,8 (M+H).

Exemplo 530

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-2-(5-(1-(2-metoxietil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1-metil-1*H*-indol-3-il)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 3-iodo-5-(1-(2-metoxietil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1-metil-1*H*-indol

[0881]O composto do título (75 mg, 53%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 524, Passo A usando 3-iodo-1-metil-5-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol (120 mg, 0,37 mmol), NaH (18 mg, 0,74 mmol) e éter metílico de 2-bromoetila (45 µL, 0,48 mmol). LCMS: TR = 1,527 min, MS(ES) 382,9 (M+H).

Passo B. Exemplo 530

[0882]O composto do título (20 mg, 45%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,060 mmol) e 3-iodo-5-(1-(2-metoxietil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1-metil-1*H*-indol (43 mg, 0,11 mmol). LCMS: TR = 2,211 min, MS(ES) 793,9 (M+H).

Exemplo 531

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-(2-morfolino-2-oxoetil)-5-(pirimidin-2-il)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 1-morfolino-2-(5-(pirimidin-2-il)-1*H*-indol-1-il)etan-1-ona

[0883]O composto do título (100 mg, quant.) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 525 Passo B usando 2-bromopirimidina (50 mg, 0,31 mmol) e 1-morfolino-2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-1-il)etan-1-ona (151 mg, 0,41 mmol). LCMS: TR = 1,155 min, MS(ES) 323,1 (M+H).

Passo B. Preparação de 2-(3-iodo-5-(pirimidin-2-il)-1*H*-indol-1-il)-1-

morfolinoetan-1-ona

[0884]O composto do título em bruto (100 mg) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 524 Passo B usando 1-morfolino-2-(5-(pirimidin-2-il)-1*H*-indol-1-il)etan-1-ona (100 mg, 0,31 mmol). LCMS: TR = 1,439 min, MS(ES) 448,8 (M+H).

Passo B. Exemplo 531

[0885]O composto do título (10 mg, 22%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,060 mmol) e 2-(3-iodo-5-(pirimidin-2-il)-1*H*-indol-1-il)-1-morfolinoetan-1-ona (50 mg, 0,11 mmol). LCMS: TR = 2,184 min, MS(ES) 860,8 (M+H).

Exemplo 532

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-(tiazol-4-ilmetil)-1*H*-indol-5-carboxílico

[0886]O composto do título (5,2 mg, 47%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral G usando (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (10 mg, 0,01 mmol) e 4-(clorometil)tiazol HCl (5 mg, 0,03 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,085 min, MS(ES) 794,8 (M+H).

Exemplo 533

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-5-(2-(piperidin-1-il)acetamido)-1*H*-indol-3-carboxílico

[0887]A uma solução de ácido 2-(piperidin-1-il)acético (8,6 mg, 0,06 mmol) em DMF (0,5 mL) foram adicionados HATU (23 mg, 0,06 mmol) e DIPEA (11 µL, 0,06

mmol) a 0 °C. A mistura de reação foi agitada por 30 min a 0 °C de seguida (*R*)-5-amino-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de metila (30 mg, 0,04 mmol) foi adicionado a 0 °C. A mistura de reação foi aquecida até à t.a. e agitada por 10 h. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (10 mL), lavada com salmoura, seca e concentrada. O resíduo foi saponificado em uma mistura de 1,4-dioxano e MeOH (4 mL, 1:1) usando NaOH (2M, 1mL). O material em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN desde 45% até 95% CH_3CN, 0,1% TFA) para dar o composto do título.^{1}H-RMN (MeOH-d_4) δ 8,35 e 8,29 (dois d, total 1H, J = 8Hz), 7,91 (m, 1H), 7,79 (m, 1H, J = 8Hz), 7,63 e 7,61 (dois d, total 1H, J = 8Hz), 7,73 (m, 1H, J = 8Hz), 6,64 e 6,62 (dois s, total 2H), 4,70-7,60 (m, 1H), 4,50-4,34 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 3,98-3,72 (s múltiplos, total 6H), 3,80-3,78 (m, 2H), 3,66-3,63 (m, 2H), 3,15-3,10 (m, 4H), 2,28 (m, 6H), 2,16-1,96 (s múltiplo e tr, total 8H), 1,90-1,87 (m múltiplo, total 4H), 1,60 (m, 2H), 1,30 e 1,19 (d múltiplo, total 3H); MS(ES) 852,2 (M+H).

Exemplo 534

Ácido 3-((*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-1*H*-indol-5-carboxílico

[0888]O composto do título (4,8 mg, 43%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral G usando (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (10 mg, 0,01 mmol) e bromidrato de 3-(bromometil)-1-metilpirrolidina (7 mg, 0,03 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,817 min, MS(ES) 794,9 (M+H).

Exemplo 535

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-

dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de (*R*)-5-(benziloxi)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[0889]O composto do título (391 mg, 53%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (500 mg, 0,93 mmol) e 5-(benziloxi)-7-iodo-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (600 mg, 1,43 mmol). LCMS: TR = 1,764 min, MS(ES) 815,8 (M+H).

Passo B. Preparação de (*R*)-5-(benziloxi)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[0890]O composto do título (164 mg, 90%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral I usando (*R*)-5-(benziloxi)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (180 mg, 0,22 mmol) e iodeto de metila (75 mg, 0,53 mmol). LCMS: TR = 1,959 min (LC método II), MS(ES) 829,8 (M+H)(método Ultra Aquoso).

Passo C. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[0891]A uma solução de (*R*)-5-(benziloxi)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (164 mg, 0,20 mmol) em MeOH (10 mL) foi adicionado HCl em dioxano (4,0 M, 0,5 mL) seguido por Pd/C (10% em peso, 20 mg, 0,019 mmol). A mistura de reação foi agitada por 24 h sob atmosfera

de H_2, filtrada através de celite, enxaguada com DCM, e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-100%) para render o composto do título (141 mg, 96%). LCMS: TR = 1,335 min (LC método II), MS(ES) 739,9 (M+H).

Passo D. Exemplo 535

[0892]O composto do título (6,1 mg, 31%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral H usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (20 mg, 0,027 mmol) e MeI (10 mg, 0,070 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,212 min, MS(ES) 739,9 (M+H).

Exemplo 536

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-5-metoxi-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de (*R*)-5-(benziloxi)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[0893]O composto do título (320 mg, 53%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (400 mg, 0,74 mmol) e 5-(benziloxi)-7-iodo-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (400 mg, 0,98 mmol). LCMS: TR = 1,722 min, MS(ES) 817,9 (M+H).

Passo B. Preparação de (*R*)-5-(benziloxi)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[0894]O composto do título (72 mg, 65%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral I usando (*R*)-5-(benziloxi)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (100 mg, 0,12 mmol) e sal de cloridrato de 2-(clorometil)-6-metilpiridina (75 mg, 0,53 mmol). LCMS: TR = 1,375 min (LC método II), MS(ES) 922,9 (M+H).

Passo C. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-hidroxi-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[0895]O composto do título (59 mg, 91%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 535, Passo C usando (*R*)-5-(benziloxi)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (72 mg, 0,078 mmol). LCMS: TR = 0,930 min (LC método II), MS(ES) 832,8 (M+H).

Passo D. Exemplo 536

[0896]O composto do título (6,4 mg, 43%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral H usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-5-hidroxi-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (15 mg, 0,018 mmol) e MeI (5 mg, 0,035 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,959, 1,990 min, MS(ES) 832,8 (M+H).

Exemplo 537

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-5-(2-metoxietoxi)-1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de (*R*)-5-(benziloxi)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[0897]O composto do título (88 mg, 41%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral I usando (*R*)-5-(benziloxi)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (200 mg, 0,24 mmol) e sal de bromidrato de 2-(bromometil)piridina (200 mg, 0,80 mmol). LCMS: TR = 1,384 min (LC método II), MS(ES) 908,8 (M+H).

Passo B. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-hidroxi-1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[0898]O composto do título (74 mg, 94%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 535 Passo C usando (*R*)-5-(benziloxi)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (88 mg, 0,090 mmol). LCMS: TR = 0,926 min (LC método II), MS(ES) 818,8 (M+H).

Passo C. Exemplo 537

[0899]O composto do título (7,5 mg, 48%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral H usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-5-hidroxi-1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (15 mg, 0,018 mmol) e 1-bromo-2-metoxietano (5 mg, 0,036 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,953 min, MS(ES) 862,9 (M+H).

Exemplo 538

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-5-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[0900]O composto do título (6,6 mg, 44%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral H usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-5-hidroxi-1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (15 mg, 0,018 mmol) e MeI (5 mg, 0,035 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,972 min, MS(ES) 818,8 (M+H).

Exemplo 539

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-5-(2-metoxietoxi)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

[0901]O composto do título (6,1 mg, 29%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral H usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (20 mg, 0,027 mmol) e 1-bromo-2-metoxietano (10 mg, 0,072 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,181 min, MS(ES) 783,9 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d^6) δ 9,08 (m, 1H), 7,92-7,87 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,18 (d, J = 2,2Hz, 0,7H), 7,13-7,08 (m, 1H), 6,98 (d, J = 2,2Hz, 0,3H), 6,71 (m, 1,5H), 6,67 (m, 1,5H), 4,69-4,63 (m, 0,5H), 4,36-4,30 (m, 0,5H), 4,08 (quart, J = 5,6Hz, 2H), 4,01 (m, 1H), 4,00-3,94 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,72-3,59 (m, 4H), 3,29 (m, 3H), 3,27-3,16 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,23 (m, 4H), 2,22 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 2,07-2,03 (m, 2H), 1,17 (d, J = 6,5Hz, 2H), 1,08 (d, J = 6,5Hz, 1H)

Exemplo 540

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-

(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-5-(2-metoxietoxi)-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[0902]O composto do título (4,4 mg, 28%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral H usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-5-hidroxi-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (15 mg, 0,018 mmol) e 1-bromo-2-metoxietano (5 mg, 0,036 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,944 min, MS(ES) 876,9 (M+H).

Exemplo 541

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-5-(3-(dimetilamino)propanamido)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxílico

[0903]O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 533 usando (*R*)-5-amino-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de metila (30 mg, 0,04 mmol) e ácido 3-(dimetilamino)propanóico (7,0 mg, 0,06 mmol). MS(ES) 826,2 (M+H).

Exemplo 542

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-5-(2-(dimetilamino)acetamido)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxílico

[0904]O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 533 usando (*R*)-5-amino-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de metila (30 mg, 0,04 mmol) e dimetilglicina (6,2 mg, 0,06 mmol). MS(ES) 812,2 (M+H).

Exemplo 543

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1*H*-indol-5-carboxílico

[0905]O composto do título (3,6 mg, 32%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral G usando (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (10 mg, 0,01 mmol) e bromidrato de 1-(2-bromoetil)piperidina (8 mg, 0,03 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,909 min, MS(ES) 808,9 (M+H).

Exemplo 544

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de 7-bromo-5-((metoximetoxi)metil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[0906]A uma solução de 7-bromo-5-formil-1*H*-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-metila (295 mg, 0,77 mmol) em DCM (7,3 mL) foi adicionado TFA (0,71 mL, 1,06 g, 9,3 mmol), e a mistura de reação foi agitada à t.a. por 16 h. A reação foi extinta com solução aq. de NH_4Cl sat. e extraída com DCM. A camada orgânica combinada foi seca, filtrada e concentrada. O resíduo foi redissolvido em MeOH (6 mL) / THF (0,9 mL) e $NaBH_4$ (42 mg, 1,2 mmol) foram adicionados à t.a. A mistura de reação foi agitada por 30 min de seguida extinta com solução aq. de NH_4Cl sat. e extraída com DCM. A camada orgânica combinada foi seca, filtrada e concentrada. O produto em bruto foi redissolvido em DCM (4 mL), e MOMCl (92 µL, 98 mg, 1,22 mmol) e $^{i}Pr_2EtN$ (0,56 mL, 414 mg, 3,2 mmol) foram adicionados em sequência. A mistura de reação foi agitada à t.a. por 24 h e, de seguida, extinta com solução de NH_4Cl sat. e

extraída com DCM. A camada orgânica combinada foi seca, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-100%) para render o composto do título (80 mg, 32% 3 passos). LCMS: TR = 1,512 min, MS(ES) 327,8 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, $CDCl_3$) δ 9,00 (s l, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,54 (d, J = 1,2Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,2Hz, 1H), 4,74 (m, 2H), 4,67 (m, 2H), 3,98 (m, 3H), 3,45 (m, 3H).

Passo B. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-((metoximetoxi)metil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[0907]O composto do título foi preparado de acordo com o Procedimento Geral A usando 7-bromo-5-((metoximetoxi)metil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila. (20 mg, 0,061 mmol) e (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (32 mg, 0,061 mmol). MS(ES) 786,2 (M+H).

Passo C. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-((metoximetoxi)metil)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[0908]O composto do título foi preparado de acordo com o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-((metoximetoxi)metil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila. MS(ES) 800,2 (M+H).

Passo D. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-(hidroximetil)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[0909]A uma solução de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-((metoximetoxi)metil)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila em THF (1 mL) e MeOH (0,5 mL) foi adicionado HCl conc. (0,3 mL) à t.a. A mistura de reação foi agitada por 16 h à t.a. A reação foi extinta com solução aq. de $NaHCO_3$ sat. e extraída com DCM (3 x 10 mL). A camada orgânica combinada foi seca, filtrada e concentrada para dar o composto do título em bruto, o qual foi usado diretamente no passo seguinte.

Passo E. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-formil-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[0910]O (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-(hidroximetil)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila em bruto foi dissolvido em DCM (0,15 mL), e periodinano de Dess-Martin (5 mg, 0,011 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada à t.a. por 1 h. A reação foi extinta com solução aq. de tiossulfato de sódio sat. e extraída com DCM. A camada orgânica combinada foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada. A mistura de reação em bruto foi purificada por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-100%) para render o composto do título (9 mg, 20% 4 passos). LCMS: TR = 2,445 min, MS(ES) 753,9 (M+H).

Passo F. Exemplo 544

[0911]A uma solução de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-formil-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (9 mg, 0,012 mmol) em DCM (0,15 mL) e Et_3N (0,03 mL) foram adicionados piperazina de N-metila (2 µL, 1,7 mg, 0,017 mmol) e $Na(OAc)_3BH$ (5,9 mg, 0,028 mmol) à t.a. A

mistura de reação foi agitada à t.a. por 4 h. A reação foi extinta com solução aq. de $NaHCO_3$ sat. e extraída com DCM. A camada orgânica combinada foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada. Saponificação subsequente foi efetuada seguindo o Procedimento Geral D, de seguida purificada por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN 35-95% MeCN, 0,1% TFA) para render o composto do título (2,3 mg, 21%, 2 passos). LCMS: TR = 1,762 min, MS(ES) 823,9 (M+H).

Exemplo 545

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-4-metil-10-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico

[0912]A uma solução de ácido (*R*)-3-(10-(3-bromopropil)-7-cloro-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico (15 mg, 0,024 mmol) em DMF (2 mL) foram adicionados 1-naftol (20 mg, 0,14 mmol) e Cs_2CO_3 (30 mg, 0,092 mmol). A reação foi aquecida até 50 °C até estar completa por LCMS. A reação foi diluída com DCM/H_2O (10 mL, 1:1). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com DCM. A camada orgânica combinada foi seca e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN 35-95% MeCN 0,1% TFA) para render o composto do título (11,6 mg, 69%). LCMS: TR = 2,066 min, MS(ES) 699,9 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, Clorofórmio-*d*^{6}) δ 8,31 (m, 1H), 8,29-8,25 (m, 1H), 7,98 (dt, J = 8,7,1,5Hz, 1H), 7,79-7,72 (m, 2H), 7,49-7,29 (m, 6H), 7,26-7,24 (m, 1H), 6,76 (d, J = 7,5Hz, 1H), 4,43-4,33 (m, 1H), 4,24-4,10 (m, 3H), 4,03-3,94 (m, 3H), 3,83 (m, 3H), 3,71-3,44 (m, 3H), 2,40 (quint, J = 6,6Hz, 2H), 2,27 (m, 1,5H), 2,20 (m, 1,5H), 2,11 (m, 1,5H), 2,05 (m, 1,5H), 1,20 (d, J = 5,0Hz, 1,5H), 1,16 (d, J = 5,0Hz, 1,5H).

Exemplo 546

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 1-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-1-il)etan-1-ona

[0913]Reagente BOP (529 mg, 1,20 mmol), 1-metilpiperazina (442 µL, 3,98 mmol) e *N*-metilmorfolina (548 µL, 4,98 mmol) foram adicionados a uma solução de ácido 2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-1-il)acético (300 mg, 1,00 mmol) em DMF (6,6 mL). A mistura de reação foi agitada à t.a. por 1 h. A mistura de reação foi extinta com água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, secas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de DCM/MeOH = 0-2%) para render o composto do título (240 mg, 63%). LCMS: TR = 1,128 min, MS(ES) 384,1 (M+H).

Passo B. Preparação de 2-(5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-1-il)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etan-1-ona

[0914]O composto do título (68 mg, 65%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388 Passo A usando 1-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-1-il)etan-1-ona (154 mg, 0,40 mmol) e 3-bromo-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol (50 mg, 0,31 mmol). LCMS: TR = 0,885 min, MS(ES) 339,1 (M+H).

Passo C. Preparação de 2-(3-iodo-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-1-il)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etan-1-ona

[0915]O composto em bruto do título (44 mg) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388, Passo B usando 2-(5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-1-il)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etan-1-ona (68 mg, 0,20 mmol). LCMS: TR = 0,224 min, MS(ES) 464,8 (M+H).

Passo D. Exemplo 546

[0916]O composto do título (5 mg, 10%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,06 mmol) e 2-(3-iodo-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-1-il)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etan-1-ona (44 mg, 0,10 mmol). LCMS: TR = 1,794 min, MS(ES) 874,9 (M+H).

Exemplo 547

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-((4-(4-clorofenoxi)piperidin-1-il)metil)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxílico

Passo A. Preparação de 7-bromo-5-((metoximetoxi)metil)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de etila

[0917]A uma solução de 7-bromo-5-(bromometil)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de etila (292 mg, 0,78 mmol) em MeCN (14 mL) foram adicionados NMO (44 mg, 0,38 mmol) e peneiros moleculares a 4 Å (250 mg) e agitados à t.a. por 4 h. A reação foi extinta com solução de NH_4Cl aq. sat. e extraída com EtOAc. A camada orgânica combinada foi lavada com solução de salmoura, seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-60%) para render 7-bromo-5-formil-1-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de etila. O composto do título (120 mg, 43% 3 passos) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 544 Passo A usando 7-bromo-5-formil-1-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de etila. LCMS: TR = 1,850 min, MS(ES) 377,9 (M+Na).^{1}H RMN (400Mhz, $CDCl_3$) δ 8,15 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 4,74 (m, 2H), 4,67 (m, 2H), 4,38 (q, J = 7,1Hz, 2H), 4,17 (m, 3H), 3,45 (m, 3H), 1,42 (t, J = 7,1Hz, 3H).

Passo B. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-

hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-5-((metoximetoxi)metil)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de etila

[0918]O composto do título foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando 7-bromo-5-((metoximetoxi)metil)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de etila (57 mg, 0,161 mmol) e (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (86 mg, 0,161 mmol).

Passo C. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-formil-1-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de etila

[0919]A uma solução de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-5-((metoximetoxi)metil)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de etila (a partir do Passo B) em THF (3 mL) e MeOH (1,5 mL) foi adicionado HCl Conc. (0,9 mL) e agitado por 16 h à t.a. A mistura de reação foi extinta com solução de $NaHCO_3$ aq. sat. e extraída com DCM. A camada orgânica combinada foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O produto em bruto obtido foi redissolvido em DCM (1,6 mL). Periodinano de Dess-Martin (68 mg, 0,16 mmol) foi adicionado e agitado à t.a. por 1 h. De seguida, a mistura de reação foi extinta com solução de $Na_2S_2O_3$ aq. sat. e extraída com DCM. A camada orgânica combinada foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de DCM/MeOH = 0-10%) para render o composto do título (57 mg, 47%, 3 passos). LCMS: TR = 2,386, 2,406, 2,449 min, MS(ES) 767,8 (M+H).

Passo D. Exemplo 547

[0920]A uma solução de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-formil-1-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de etila (19 mg, 0,025 mmol) em DCM (0,25

mL) e Et_3N (0,05 mL) foi adicionada 4-(4-clorofenoxi)piperidina (2,6 mg, 0,030 mmol) seguida por $Na(OAc)_3BH$ (10,6 mg, 0,050 mmol). Depois de agitar à t.a. por 4 h, a mistura de reação foi extinta com solução de NH_4Cl aq. sat. (2 mL) e extraída com DCM (3 x 5 mL). A camada orgânica combinada foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada. Saponificação subsequente foi efetuada seguindo o general procedimento D usando NaOH a 2M. O material em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN 35-95% MeCN, 0,1% TFA) e concentrado para render o composto do título (4,3 mg, 21%, 2 passos). LCMS: TR = 2,078, 2,104 min, MS(ES) 934,8 (M+H).^{1}H RMN (600Mhz, DMSO-d_6) δ 8,02 – 7,95 (m, 2H), 7,76 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,32 – 7,29 (m, 1H), 7,28 (d, J = 8,9Hz, 2H), 7,18 (d, J = 9,6Hz, 0,5H), 6,98 – 6,95 (m, 2,5H), 6,70 (d, J = 14,5Hz, 2H), 4,24 – 4,13 (m, 1H), 4,00 – 3,93 (m, 2H), 3,82 (m, 1H), 3,79 – 3,77 (m, 2,2H), 3,75 – 3,73 (m, 2,6H), 3,68 (d, J = 13,0Hz, 0,6H), 3,64 (d, J = 13,0Hz, 0,4H), 3,62 – 3,56 (m, 1,7H), 3,54 – 3,48 (m, 0,4H), 3,30 – 3,27 (m, 0,7H), 3,27 – 3,15 (m, 1,4H), 2,69 (s l, 2H), 2,29 – 2,22 (m, 7,6H), 2,12 – 2,11 (m, 2H), 2,06 – 1,99 (m, 4H), 1,96 (m, 1H), 1,94 – 1,89 (m, 2,5H), 1,88 (m, 1,5H), 1,62 – 1,54 (m, 2H), 1,19 – 1,15 (m, 2H), 1,06 (dd, J = 6,6,2,2Hz, 1H).

Exemplo 548

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-2-(1-(2-metoxietil)-5-(pirimidin-2-il)-1*H*-indol-3-il)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 1-(2-metoxietil)-5-(pirimidin-2-il)-1*H*-indol

[0921]O composto do título (100 mg, 90%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388 Passo A usando 1-(2-metoxietil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (172 mg, 0,57 mmol) e 2-bromopirimidina (70 mg, 0,44 mmol). LCMS: TR = 1,329 min, MS(ES) 254,1 (M+H).

Passo B. Preparação de 3-iodo-1-(2-metoxietil)-5-(pirimidin-2-il)-1*H*-indol

[0922]O composto do título (133 mg, 89%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388 Passo B usando 1-(2-metoxietil)-5-(pirimidin-2-il)-1*H*-indol (100 mg, 0,39 mmol). LCMS: TR = 1,658 min, MS(ES) 379,9 (M+H).

Passo C. Exemplo 548

[0923]O composto do título (40 mg, 82%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,06 mmol) e 3-iodo-1-(2-metoxietil)-5-(pirimidin-2-il)-1*H*-indol (42 mg, 0,10 mmol). LCMS: TR = 2,243 min, MS(ES) 790,9 (M+H).

Exemplo 549

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-5-(morfolinometil)-1*H*-indol-3-carboxílico

[0924]O composto do título foi preparado (4,3 mg, 21%, 2 passos) seguindo o procedimento descrito no Exemplo 547, Passo D usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-formil-1-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de etila (19 mg, 0,025 mmol) e morfolina (2,6 mg, 2,6 µL, 0,030 mmol). LCMS: TR = 1,886, 1,922 min, MS(ES) 810,9 (M+H).

Exemplo 550

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-5-(pirrolidin-1-ilmetil)-1*H*-indol-3-carboxílico

[0925]O composto do título foi preparado (4,0 mg, 20%, 2 passos) seguindo o procedimento descrito no Exemplo 547, Passo D usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-formil-1-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de etila (19

mg, 0,025 mmol) e pirrolidina (2,1 mg, 0,030 mmol). LCMS: TR = 1,907, 1,943 min, MS(ES) 794,8 (M+H).

Exemplo 551

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-5-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propanamido)-1*H*-indol-3-carboxílico

[0926]O composto do título (60%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 533 usando (*R*)-5-amino-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de metila e ácido 3-(4-metilpiperazin-1-il)propanóico. MS(ES) 881,2 (M+H).

Exemplo 552

Ácido (*R*)-1-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)metil)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de (*R*)-1-((4-bromopiridin-2-il)metil)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila.

[0927]O composto do título (222 mg, 72%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (250 mg, 0,34 mmol) e 4-bromo-2-(clorometil)-piridina (174 mg, 0,84 mmol). LCMS: TR = 2,43 min., MS(ES) 909 (M+H).

Passo B. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)-propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1-((4-(piperazin-1-il)piridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxilato de pentila.

[0928]A uma solução de (*R*)-1-((4-bromopiridin-2-il)metil)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (85 mg, 0,09 mol) em pentanol (0,5 mL) foi adicionada piperazina (40 mg, 0,47 mmol). A reação foi selada e agitada a 125 °C durante a noite. A mistura de reação foi esfriada até à t.a. e diluída com EtOAc e água. A camada aquosa foi separada e extraída com EtOAc. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de DCM/metanol = 0-6%) para dar o composto do título (66 mg, 74%). LCMS: TR = 1,92 min., MS(ES) 957 (M+H).

Passo C. Preparação de (*R*)-1-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)metil)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de pentila

[0929]A uma solução de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1-((4-(piperazin-1-il)piridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxilato de pentila (66 mg, 0,07 mol) em DCM (1,0 mL) a 0 °C sob Ar foi adicionado Et_3N (17 mg, 0,17 mmol) seguido por cloreto de acetila (11 mg, 0,14 mmol) e de seguida diluído com DCM (0,4 mL). A reação foi aquecida até à t.a. e agitada 3 h. A reação foi diluída com DCM e água. A camada aquosa foi separada e extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre $MgSO_4$, filtradas e concentradas em vácuo para dar o composto do título em bruto (69 mg, 100%). LCMS: TR = 2,06 min., MS(ES) 999 (M+H).

Passo D. Exemplo 552

[0930]O composto do título (40 mg, 62%, 2 passos) foi preparado seguindo o Procedimento Geral D usando (*R*)-1-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)metil)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-

4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de pentila (69 mg, 0,07 mmol). LCMS: TR = 1,87 min., MS(ES) 929 (M+H).

Exemplo 553

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1-((4-(piperazin-1-il)piridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[0931]O composto do título foi obtido como um subproduto do Exemplo 552, passo D. LCMS: TR = 1,71 min., MS(ES) 887 (M+H).

Exemplo 554

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)-1*H*-indol-3-carboxílico

[0932]O composto do título (62%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 533 usando (*R*)-5-amino-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de metila e ácido 2-(4-metilpiperazin-1-il)acético. MS(ES) 867,2 (M+H).

Exemplo 555

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-indol-5-carboxílico

[0933]O composto do título (9,6 mg, 61%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral I usando (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (15 mg, 0,02 mmol) e 4-(bromometil)piridina HBr (10 mg, 0,04 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,811 min, MS(ES) 788,80 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 8,74 (d, J =

5,7Hz, 2H), 8,16 (m, 1H), 7,82-7,74 (m, 3H), 7,56 (d, J = 8,7Hz, 1H), 7,50 (t, J = 6,7Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,7Hz, 1H), 6,73 (m, 2H), 5,76 (m, 2H), 4,53 (t, J = 3,4Hz, 0,5H), 4,50 (t, J = 3,6Hz, 0,5H), 4,28-4,11 (m, 1H), 3,99 (dt, J = 6,2 & 2,2Hz, 2H), 3,78 (m, 1,5H), 3,77 (m, 1,5H), 3,75-3,69 (m, 1H), 3,41-3,29 (m, 1H), 3,28-3,18 (m, 1H), 2,24 (m, 6H), 2,13 (m, 1,5H), 2,10-2,04 (m, 2H), 2,03 (m, 1,5H), 1,98 (m, 1,5H), 1,89 (m, 1,5H), 1,10 (d, J = 6,4Hz, 3H).

Exemplo 556

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-((4-cianopiridin-2-il)metil)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-((4-cianopiridin-2-il)metil)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila

[0934]A uma solução de (*R*)-1-((4-bromopiridin-2-il)metil)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (102 mg, 0,11 mol) em DMF (1,0 mL) foi adicionado $Zn(CN)_2$ (18 mg, 0,16 mmol) e $Pd(PPh_3)_4$ (13 mg, 0,01 mmol). A mistura de reação foi desgaseificada, selada e agitada a 110 °C por 3 h. A mistura de reação foi esfriada até à t.a. e diluída com EtOAc e água. A camada aquosa foi separada e extraída com EtOAc. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de DCM/metanol = 0-2,5%) para dar o composto do título (74 mg, 77%). LCMS: TR = 1,65 min., MS(ES) 856 (M+H).

Passo B. Exemplo 556

[0935]O composto do título (40 mg, 62%) foi preparado seguindo o

Procedimento Geral D usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-((4-cianopiridin-2-il)metil)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (74 mg, 0,09 mmol). LCMS: TR = 2,25 min., MS(ES) 828 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 8,51 (d, J = 5,0Hz, 0,5H), 8,42 (d, J = 5,0Hz, 0,5H), 7,68 (m, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,81 (m, 2H), 6,71 (m, 2H), 6,02 (m, 1H), 5,62-5,88 (m l, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,87-3,95 (m l, 3H) 3,74 (m, 1,5H), 3,72 (m, 1,5H), 3,39 (m, 1H), 3,03-3,21 (m l, 3H), 2,38 (m, 3H), 2,24 (m, 3H), 2,22 (m, 3H), 1,99-2,08 (m l, 4H), 1,86 (m, 1,5H), 1,74 (m, 1,5H) 1,01 (m, 3H).

Exemplo 557

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-((6-cianopiridin-2-il)metil)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de (*R*)-1-((6-bromopiridin-2-il)metil)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila.

[0936]O composto do título (293 mg, 95%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (250 mg, 0,34 mmol, 1,0 eq) e 2-bromo-6-(bromometil)-piridina (119 mg, 0,47 mmol). LCMS: TR = 2,44 min., MS(ES) 909 (M+H).

Passo B. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-((6-cianopiridin-2-il)metil)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila

[0937]O composto do título (53 mg, 84%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 556, Passo A usando (*R*)-1-((6-bromopiridin-2-

il)metil)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (67 mg, 0,07 mol). LCMS: TR = 1,62 min., MS(ES) 856 (M+H).

Passo C. Exemplo 557

[0938]O composto do título (17 mg, 29%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral D usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-((6-cianopiridin-2-il)metil)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (53 mg, 0,06 mmol). LCMS: TR = 2,23 min., MS(ES) 828 (M+H).

Exemplo 558

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-1-metil-5-(2-morfolinoetoxi)-1H-indol-2-carboxílico

[0939]O composto do título (6,1 mg, 27%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral H usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-5-hidroxi-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de metila (20 mg, 0,027 mmol) e 4-(2-cloroetil)morfolina HCl (10 mg, 0,054 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,853 min, MS(ES) 838,9 (M+H).

Exemplo 559

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetil-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)pirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-1-(2-metoxietil)-1H-indol-5-carboxílico

Passo A. (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(2-(hidroximetil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona

[0940]O composto do título (94 mg, 95%) foi preparado seguindo o

procedimento descrito no Exemplo 390 Passo D usando (*R*)-6-(2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona (115 mg, 0,175 mmol) e Pd/C (10% em peso, 20 mg, 0,019 mmol) por hidrogenação em MeOH (5 mL) com HCl (4,0 M em dioxanos, 0,5 mL) por 6 h a 40 °C. LCMS: TR = 0,946 min (Método B), MS(ES) 566,9 (M+H).

Passo B. (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetil-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)pirimidin-5-il)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona

[0941]O composto do título (55 mg, 96%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral J usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(2-(hidroximetil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona (50 mg, 0,088 mmol), MsCl (30 mg, 0,26 mmol), e piperazina de *N*-metila (50 mg, 0,50 mmol). O produto de reação em bruto foi transportado de seguida sem purificação adicional. LCMS: TR = 1,658 min, MS(ES) 648,9 (M+H).

Passo C. Exemplo 559

[0942]O composto do título foi preparado (2,4 mg, 9%) seguindo o Procedimento Geral B usando: (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetil-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)pirimidin-5-il)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona (20 mg, 0,031 mmol) e 3-bromo-1-(2-metoxietil)-1H-indol-5-carboxilato de metila (25 mg, 0,081 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,769 min, MS(ES) 865,9 (M+H).

Exemplo 560

(*R*)-2-(3-(7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-1-il)-*N*,*N*-dimetilacetamida

Passo A. Preparação de *N*,*N*-dimetil-2-(5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-1-il)acetamida

[0943]O composto do título em bruto (120 mg) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388 Passo A usando *N*,*N*-dimetil-2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-1-il)acetamida (152 mg, 0,46 mmol) e 3-bromo-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol (50 mg, 0,31 mmol). LCMS: TR = 0,169 min, MS(ES) 284,1 (M+H).

Passo B. Preparação de 2-(3-iodo-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-1-il)-*N*,*N*-dimetilacetamida

[0944]O composto do título (70 mg, 40%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388, Passo B usando *N*,*N*-dimetil-2-(5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-1-il)acetamida (120 mg, 0,42 mmol). LCMS: TR = 1,118 min, MS(ES) 409,9 (M+H)

Passo C. Exemplo 560

[0945]O composto do título (9,5 mg, 21%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,06 mmol) e 2-(3-iodo-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-1-il)-*N*,*N*-dimetilacetamida (46 mg, 0,11 mmol). LCMS: TR = 1,971 min, MS(ES) 819,9 (M+H).

Exemplo 561

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-5-carboxílico

[0946]O composto do título (16 mg, 99%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral I usando (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (15 mg, 0,02 mmol) e 2-(bromometil)piridina HBr (10 mg, 0,04 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,913 min (Método B), MS(ES) 788,80 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ

8,57 (d, J = 4,8Hz, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,84-7,76 (m, 2H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,59 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,34 (t, J = 5,7Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 6,73 (m, 2H), 5,57 (m, 2H), 4,59-4,43 (m, 1H), 4,23-4,08 (m, 1H), 3,98 (dt, J = 6,0 & 2,7Hz, 2H), 3,78 (m, 1,5H), 3,77 (m, 1,5H), 3,74-3,64 (m, 1H), 3,40-3,28 (m, 1H), 3,28-3,17 (m, 1H), 2,23 (m, 6H), 2,12 (m, 1,5H), 2,10-2,04 (m, 2H), 2,03 (m, 1,5H), 1,97 (m, 1,5H), 1,88 (m, 1,5H), 1,09 (d, J = 6,4Hz, 3H).

Exemplo 562

Ácido (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-2',4-dimetil-1,1'-dioxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1',2',3,3',4,4'-hexa-hidro-1*H*-[2,6'-bipirazino[1,2-*a*]indol]-10'-carboxílico

Passo A. Preparação de 1,2-bis(2-bromofenil)hidrazina.

[0947]A uma solução de 1-bromo-2-nitrobenzeno (0,97 g, 4,8 mmol) em NaOH aq. a 50% (0,3 mL) foi adicionada poeira de Zn (0,9 g, 13,9 mmol) em pequenas porções enquanto se mantinha a temperatura da reação abaixo de 80 °C. A mistura foi diluída com água (6 mL) e NaOH aq. a 20% (12 mL) de seguida poeira de zinco (1,2 g, 18,7 mmol) foi adicionada em uma porção. A mistura resultante foi aquecida a 80 °C por 1 h, esfriada até à t.a. e vertida lentamente em ácido sulfúrico a 10% (20 mL) a 0 °C. A mistura foi agitada por 30 min de seguida extraída com éter dietílico. A camada orgânica combinada foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-80%) para render o composto do título (165 mg, 20%). LCMS: TR = 1,818 min, MS(ES) 340,8 (M+H).

Passo B. Preparação de 7-bromo-1*H*-indol-2,3-dicarboxilato de dimetila.

[0948]A uma solução de 1,2-bis(2-bromofenil)hidrazina (165 mg, 0,5 mmol) em MeOH (5 mL), but-2-inedioato de dimetila (41 µL, 92 mg, 0,65 mmol) foi adicionado e submetido a refluxo por 16 h. A reação foi extinta com solução de NH_4Cl aq. sat. e extraída com DCM. A camada orgânica combinada foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e

concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-80%) para render o composto do título (30 mg, 19%). ^{1}H RMN (400Mhz, $CDCl_3$) δ 9,34 (s l, 1H), 8,02 (d, J = 8,2Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 7,6,0,8Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8,1Hz, 1H), 4,03 (m, 3H), 4,00 (m, 3H).

Passo C. Preparação de 6-bromo-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetra-hidropirazino[1,2-*a*]indol-10-carboxilato de metila.

[0949]A uma solução de 7-bromo-1*H*-indol-2,3-dicarboxilato de dimetila (30 mg, 0,10 mmol) em MeCN (1 mL) foi adicionado Cs_2CO_3 (78,2 mg, 0,24 mmol) seguida por 2,2-dióxido de 1,2,3-oxatiazolidino-3-carboxilato de terc-butila (26,8 mg, 0,12 mmol). A reação foi aquecida a 75 °C por 16 h e de seguida extinta com solução de NH_4Cl aq. sat. e extraída com EtOAc. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O produto em bruto foi redissolvido em DCM (0,6 mL), TFA (138 mg, 1,2 mmol) foi adicionado e agitado à t.a. por 16 h. A reação foi extinta com $NaHCO_3$ aq. sat. e extraída com DCM. A camada orgânica combinada foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O produto em bruto foi redissolvido em CH_3CN (1,6 mL). Cs_2CO_3 (78 mg, 0,24 mmol) foi adicionado e aquecido a 70 °C por 12 h. De seguida, a mistura de reação foi extinta com solução de NH_4Cl aq. sat. e extraída com DCM. A camada orgânica combinada foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O produto em bruto foi redissolvido em DMF (1 mL). NaH (12 mg, 0,3 mmol) seguido por MeI (63 µL, 142 mg, 1,0 mmol) foram adicionados e agitados à t.a. por 1 h. De seguida, a mistura de reação foi extinta com solução de NH_4Cl aq. sat. e extraída com DCM. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-100%) para render o composto do título (7 mg, rendimento de 20%, 4 passos). LCMS: TR = 1,337 min, MS(ES) 337,0 (M+H).

Passo D. Exemplo 562.

[0950]O composto do título (1,5 mg, 10%, 2 passos) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando 6-bromo-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetra-

hidropirazino[1,2-*a*]indol-10-carboxilato de metila (7 mg, 0,02 mmol) e (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (11 mg, 0,02 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,154, 2,186 min, MS(ES) 780,9 (M+H).

Exemplo 563

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-(piridin-3-ilmetil)-1*H*-indol-5-carboxílico

[0951]O composto do título (12 mg, 76%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral I usando (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (15 mg, 0,02 mmol) e 3-(bromometil)piridina HBr (10 mg, 0,04 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,804 min (Método B), MS(ES) 788,80 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 8,72-8,65 (m, 1H), 8,64-8,57 (m, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,86 (t, J = 7,6Hz, 1H), 7,83-7,80 (m, 1H), 7,79 (d, J = 8,5Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,59-7,52 (m, 1H), 7,29 (d, J = 8,5Hz, 1H), 6,73 (m, 2H), 5,59 (m, 2H), 4,50 (t, J = 3,5Hz, 0,5H), 4,47 (t, J = 3,6Hz, 0,5H), 4,25-4,09 (m, 1H), 3,98 (dt, J = 6,3 & 2,2Hz, 2H), 3,78 (m, 1,5H), 3,77 (m, 1,5H), 3,75-3,65 (m, 1H), 3,39-3,28 (m, 1H), 3,27-3,17 (m, 1H), 2,23 (m, 6H), 2,12 (m, 1,5H), 2,10-2,04 (m, 2H), 2,03 (m, 1,5H), 1,97 (m, 1,5H), 1,88 (m, 1,5H), 1,09 (d, J = 6,5Hz, 3H).

Exemplo 564

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-5-(metil(piridin-2-ilmetil)amino)-1*H*-indol-3-carboxílico

Passo A. Preparação de 7-bromo-5-((*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de metila

[0952]A uma solução de 7-bromo-5-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-1-metil-1H-indol-3-carboxilato de metila (450 mg, 1,17 mmol) em DMF (5 mL) foi adicionado NaH (95 mg, 2,4 mmol) a 0 °C sob N_2 agitado por 10 min. MeI (2,0 mmol) foi adicionado até a mistura de reação e agitada a 0 °C por 10 min de seguida à t.a. por 1 h. A mistura de reação foi diluída com EtOAc, lavada com salmoura, seca e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de DCM/MeOH = 0-10%) para render o composto do título (440 mg, 94%). ^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ 8,0 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 4,20 (m, 3H), 3,91 (m, 3H), 3,31 (m, 1H), 1,49 (m, 9H).

Passo B. Preparação de (*R*)-5-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de metila

[0953]O composto do título (78%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando 7-bromo-5-((*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxilato de metila e (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona. MS(ES) 855,3 (M+H)

Passo C. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-1-metil-5-(metilamino)-1H-indol-3-carboxilato de metila

[0954](*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-1-metil-5-(metilamino)-1H-indol-3-carboxilato foi dissolvido em DCM/TFA (5/1) e agitado por 2 h à t.a. A mistura de reação foi concentrada em vácuo para render o composto do título (95%) o qual foi transportado até o passo seguinte sem purificação adicional.

Passo D. Exemplo 564

[0955]O composto do título (65%) foi preparado seguindo o Procedimento geral G usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-1-metil-5-(metilamino)-1H-indol-3-carboxilato de metila e 2-(bromometil)piridina seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. MS(ES) 832,1 (M+H)

Exemplo 565

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-5-metoxi-1-((4-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de (*R*)-5-(benziloxi)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-1-((4-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indol-2-carboxilato de metila

[0956]O composto do título (84 mg, 93%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral I usando (R)-5-(benziloxi)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-1H-indol-2-carboxilato de metila (80 mg, 0,098 mmol) e 2-(clorometil)-4-metilpiridina HCl (30 mg, 0,17 mmol). LCMS: TR = 1,299 min (Método B), MS(ES) 920,8 (M+H).

Passo B. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-5-hidroxi-1-((4-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[0957]O composto do título (73 mg, 96%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 390 Passo D usando (*R*)-5-(benziloxi)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-1-((4-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indol-2-carboxilato de metila (84 mg, 0,092 mmol) e Pd/C (10% em peso, 10 mg, 0,0092 mmol) por hidrogenação em MeOH (5 mL) com HCl por 5 h à t.a. LCMS: TR = 0,839, 0,864

min (Método B), MS(ES) 830,8 (M+H).

Passo C. Exemplo 565

[0958]O composto do título (5,9 mg, 39%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral H usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-5-hidroxi-1-((4-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indol-2-carboxilato de metila (15 mg, 0,018 mmol) e MeI (10 mg, 0,070 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,979 min, MS(ES) 830,8 (M+H).

Exemplo 566

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-5-(2-(dimetilamino)etoxi)-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de (R)-5-(benziloxi)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indol-2-carboxilato de metila

[0959]O composto do título (86 mg, 96%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral I usando (R)-5-(benziloxi)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-1H-indol-2-carboxilato de metila (80 mg, 0,098 mmol) e 2-(clorometil)-6-metilpiridina (30 mg, 0,21 mmol). LCMS: TR = 1,319, 1,354 min (Método B), MS(ES) 920,8 (M+H).

Passo 2: Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-5-hidroxi-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indol-2-carboxilato de metila

[0960]O composto do título (51 mg, 66%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 390 Passo D usando (R)-5-(benziloxi)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-

di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indol-2-carboxilato de metila (86 mg, 0,093 mmol) e Pd/C (10% em peso, 10 mg, 0,0092 mmol) por hidrogenação em MeOH (5 mL) com HCl por 5 h à t.a. LCMS: TR = 0,888 min (Método B), MS(ES) 830,8 (M+H).

Passo 3: Exemplo 566

[0961]O composto do título (7,1 mg, 39%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral H usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-5-hidroxi-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indol-2-carboxilato de metila (17 mg, 0,020 mmol) e 2-bromo-*N*,*N*-dimetiletan-1-amina (10 mg, 0,043 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 0,476 min (Método B), MS(ES) 887,8 (M+H).^{1}H RMN ($CDCl_3$,400Mhz) δ (ppm) 9,18 (m, 0,34H), 9,14 (m, 0,66H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,66-7,63 (m, 1H), 7,31 (dd, J = 8,6,2,3Hz, 1H), 7,16 (t, J = 7,8Hz, 1H), 7,00-6,92 (m, 1H), 6,87-6,65 (m, 3H), 6,58 (m, 1,34H), 6,54 (m, 0,66H), 6,24-6,11 (m, 1,34H), 5,88-5,65 (m, 0,66H), 4,59-4,55 (m, 1H), 4,43 (dd, J = 13,0,4,0Hz, 0,66H), 4,28-4,22 (m, 1,34H), 3,92-3,56 (m, 4H), 3,41-3,30 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,92 (m, 3H), 2,89-2,81 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,50 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,33 (m, 6H), 2,25 (m, 1H), 1,86-1,72 (m, 2H), 1,45 (d, J = 5,8Hz, 1H), 1,21 (d, J = 6,8Hz, 2H).

Exemplo 567

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(5-(pirimidin-2-il)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-5-(pirimidin-2-il)-1*H*-indol

[0962]O composto do título (220 mg, 66%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388 Passo A usando 1-(2-((*terc*-

butildimetilsilil)oxi)etil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (492 mg, 1,23 mmol) e 2-bromopirimidina (150 mg, 0,94 mmol). LCMS: TR = 2,077 min, MS(ES) 354,1 (M+H).

Passo B. Preparação de 2-(5-(pirimidin-2-il)-1*H*-indol-1-il)etan-1-ol

[0963]O composto do título (140 mg, 94%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 420 Passo C usando 1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-5-(pirimidin-2-il)-1*H*-indol (220 mg, 0,62 mmol). LCMS: TR = 1,122 min, MS(ES) 240,1 (M+H).

Passo C. Preparação de 5-(pirimidin-2-il)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1*H*-indol

[0964]O composto do título (78 mg, 85%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral J usando 2-(5-(pirimidin-2-il)-1*H*-indol-1-il)etan-1-ol (140 mg, 0,59 mmol) e pirrolidina (233 µL, 2,84 mmol). LCMS: TR = 0,167 min, MS(ES) 293,1 (M+H).

Passo D. Preparação de 3-iodo-5-(pirimidin-2-il)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1*H*-indol

[0965]O composto do título (37 mg, 33%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388 Passo B usando 5-(pirimidin-2-il)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1*H*-indol (78 mg, 0,27 mmol). LCMS: TR = 1,282 min, MS(ES) 418,9 (M+H).

Passo E. Exemplo 567

[0966]O composto do título (16,5 mg, 31%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (35 mg, 0,06 mmol) e 3-iodo-5-(pirimidin-2-il)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1*H*-indol (37 mg, 0,09 mmol). LCMS: TR = 1,959 min, MS(ES) 828,9 (M+H).

Exemplo 568

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-5-(pirimidin-2-il)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-

3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

[0967]O composto do título (13 mg, 23%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (35 mg, 0,06 mmol) e 3-iodo-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-5-(pirimidin-2-il)-1*H*-indol (44 mg, 0,10 mmol). LCMS: TR = 1,870 min, MS(ES) 858,0 (M+H).

Exemplo 569

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-indol-5-carboxílico

[0968]O composto do título (10,4 mg, 63%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral I usando (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (15 mg, 0,02 mmol) e di-bromidrato de 1-(2-Bromoetil)-4-metilpiperazina (15 mg, 0,04 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,745 min, MS(ES) 823,90 (M+H).

Exemplo 570

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-1-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1H-indol-2-carboxílico

[0969]O composto do título (7,2 mg, 43%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-1H-indol-2-carboxilato de etila (15 mg, 0,021 mmol) e 4-(bromometil)-2-metil-2H-1,2,3-triazol (10 mg, 0,039 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,165, 2,138 min, MS(ES) 792,8 (M+H).^{1}H RMN ($CDCl_3$,400Mhz) δ (ppm) 7,72-7,66 (m, 2H), 7,50 (m, 0,34H), 7,49 (m, 0,66H), 7,30 (d, J = 8,6Hz, 0,34),

7,29 (d, J = 8,6Hz, 0,66H), 7,23-7,02 (m, 3H), 6,61 (m, 1,34H), 6,58 (m, 0,66H), 6,21 (d, J = 16,6Hz, 1H), 6,17 (d, J = 16,6Hz, 1H), 5,85-5,55 (m, 1H), 4,48-4,19 (m, 2H), 4,15-3,93 (m, 4H), 3,89 (m, 4H), 3,88-3,83 (m, 1,5H), 3,72-3,64 (m, 0,5H), 3,46-3,24 (m, 3H), 2,30 (m, 2H), 2,29 (m, 4H), 2,23-2,10 (m, 5H), 2,07-2,00 (m, 3H), 1,25 (d, J = 6,5Hz, 1H), 1,19 (d, J = 6,5Hz, 2H).

Exemplo 571

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-5-(2-metoxietoxi)-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indol-2-carboxílico

[0970]O composto do título (9,8 mg, 55%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral H usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-5-hidroxi-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indol-2-carboxilato de metila (17 mg, 0,020 mmol) e 1-bromo-2-metoxietano (10 mg, 0,072 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,959 min, MS(ES) 874,8 (M+H).^{1}H RMN ($CDCl_3$,400Mhz) δ (ppm) 9,11 (m, 0,66H), 9,10 (m, 0,34H), 7,81 (t, J = 7,6Hz, 1H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,41 (m, 0,34H), 7,36 (m, 0,66H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,21-7,08 (m, 2H), 6,91 (d, J = 2,2Hz, 0,34H), 6,86 (d, J = 2,2Hz, 0,66H), 6,78-6,69 (m, 0,66H), 6,65-6,60 (m, 0,33H), 6,57 (m, 1,3H), 6,56 (m, 0,66H), 6,26-5,82 (m, 2H), 4,39-4,08 (m, 3H), 3,83-3,64 (m, 5H), 3,45 (m, 3H), 3,37-3,21 (m, 1H), 3,12-2,94 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,48 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,38 (m, 2H), 2,35-2,28 (m, 9H), 2,22 (m, 1H), 1,90-1,67 (m, 2H), 1,21 (d, J = 6,4Hz, 2H), 1,09-0,98 (m, 1H).

Exemplo 572

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-5-metoxi-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indol-2-carboxílico

[0971]O composto do título (8,3 mg, 49%) foi preparado seguindo o

Procedimento Geral H usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-5-hidroxi-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indol-2-carboxilato de metila (17 mg, 0,020 mmol) e MeI (10 mg, 0,070 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,984 min, MS(ES) 830,8 (M+H).^{1}H RMN ($CDCl_3$,400Mhz) δ (ppm) 9,14 (m, 0,66H), 9,13 (m, 0,34H), 7,90-7,84 (m, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,31 (t, J = 8,5Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,8Hz, 0,34H), 7,17 (d, J = 7,8Hz, 0,66H), 7,10 (d, J = 2,3Hz, 1H), 6,83 (d, J = 2,4Hz, 0,34H), 6,80 (d, J = 2,4Hz, 0,66H), 6,78-6,64 (m, 1H), 6,57 (m, 1,34H), 6,55 (m, 0,66H), 6,26-6,21 (m, 1,34H), 5,93 (d, J = 17,8Hz, 0,66H), 4,49 (d, J = 12,4Hz, 0,66H), 4,34 (dd, J = 13,0,3,9Hz, 0,34H), 3,86 (m, 3H), 3,82-3,68 (m, 3H), 3,41 (d, J = 13,3Hz, 1H), 3,12-2,96 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,58-2,54 (m, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,41 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,33 (m, 6H), 2,25 (m, 1H), 1,8-1,72 (m, 2H), 1,22 (d, J = 6,5Hz, 2H), 1,18-1,11 (m, 1H).

Exemplo 573

Ácido (R)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-5-(2-metoxietoxi)-1-((4-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indol-2-carboxílico

[0972]O composto do título (6,7 mg, 42%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral H usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-5-hidroxi-1-((4-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indol-2-carboxilato de metila (15 mg, 0,018 mmol) e 1-bromo-2-metoxietano (10 mg, 0,072 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,954 min, MS(ES) 874,9 (M+H).^{1}H RMN ($CDCl_3$,400Mhz) δ (ppm) 9,11 (m, 1H), 8,39 (d, J = 5,8Hz, 0,34H), 8,31 (d, J = 5,8Hz, 0,66H), 7,68-7,64 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,30 (d, J = 8,6Hz, 0,34H), 7,29 (d, J = 8,6Hz, 0,66H), 7,28-7,20 (m, 1H), 7,15 (d, J = 2,2Hz, 0,66H), 7,13 (d, J = 2,2Hz, 0,34H), 6,91 (d, J = 2,2Hz, 0,34H), 6,88 (d, J = 2,2Hz, 0,66H), 6,87-6,76 (m, 1H), 6,57

(m, 2H), 6,23-6,13 (m, 1H), 5,84 (d, J = 16,9Hz, 1H), 4,32-4,10 (m, 3H), 3,86-3,66 (m, 5H), 3,45 (m, 3H), 3,40-3,33 (m, 1H), 3,02-2,97 (m, 1H), 2,73-2,62 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,38 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 2,35-2,31 (m, 8H), 2,29 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 1,89-1,77 (m, 2H), 1,20 (d, J = 6,5Hz, 2H), 1,09-1,04 (m, 1H).

Exemplo 574

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-2-(1-metil-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-3-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

[0973]O composto do título (32 mg, 77%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,06 mmol) e 3-iodo-1-metil-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol (38 mg, 0,11 mmol). LCMS: TR = 2,098 min, MS(ES) 746,8 (M+H).

Exemplo 575

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridino-5-carboxílico

Passo A. Preparação de 3-bromo-1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridino-6-carboxilato de metila

[0974]O composto do título (88,6 mg, 88%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral F usando ácido 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridino-6-carboxílico (46 mg, 0,28 mmol), NBS (51 mg, 0,28 mmol), e MeI (53 µL, 0,85 mmol). LCMS: TR = 1,712 min, MS(ES) 269,0 (M+H).

Passo B. Exemplo 575

[0975]O composto do título (22 mg, 62%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral C usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*- pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27

mg, 0,05 mmol) e 3-bromo-1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridino-6-carboxilato (22 mg, 0,06 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS T.R. = 2,063 min (Método B), MS(ES) 712,8 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 8,87 (t, J = 1,6Hz, 1H), 8,44 (t, J = 1,6Hz, 1H), 7,80-7,73 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,6Hz, 1H), 6,72 (m, 2H), 4,56-4,49 (m, 2H), 4,25-4,10 (m, 1H), 4,04-3,93 (m, 2H), 3,88 (m, 3H), 3,78 (m, 1,5H), 3,77 (m, 1,5H), 3,43-3,29 (m, 1H), 3,28-3,17 (m, 1H), 2,23 (m, 6H), 2,12 (m, 1,5H), 2,09 (m, 1,5H), 2,07-2,02 (m, 2H), 1,98 (m, 1,5H), 1,89 (m, 1,5H), 1,06 (d, J = 6,5Hz, 3H).

Exemplo 576

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-5-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indol-2-carboxílico

Passo A. (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-5-metil-1H-indol-2-carboxilato de metila

[0976]O composto do título (145 mg, 54%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona (200 mg, 0,37 mmol) e 7-bromo-5-metil-1H-indol-2-carboxilato de metila (200 mg, 0,746 mmol). LCMS: TR = 1,581 min, MS(ES) 723,9 (M+H).

Passo B. Exemplo 576

[0977]O composto do título (13,3 mg, 48%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-5-metil-1H-indol-2-carboxilato de metila (25 mg, 0,034 mmol) e 2-(clorometil)-6-metilpiridina (10 mg, 0,071 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,023 min, MS(ES) 814,8 (M+H).

Exemplo 577

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-5-metil-1-((4-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indol-2-carboxílico

[0978]O composto do título (13,2 mg, 47%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-5-metil-1H-indol-2-carboxilato de metila (25 mg, 0,034 mmol) e 2-(clorometil)-4-metilpiridina HCl (10 mg, 0,056 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,012 min, MS(ES) 814,8 (M+H).

Exemplo 578

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-(2-isopropoxietil)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

[0979]O composto do título (37 mg, 74%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (50 mg, 0,07 mmol) e 2-(2-bromoetoxi)propano (28 mg, 0,17 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,32 min, MS(ES) 798 (M+H).

Exemplo 579

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-(2-etoxietil)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

[0980]O composto do título (40 mg, 75%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-

5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (50 mg, 0,07 mmol) e éter etílico de 2-bromoetila (18 mg, 0,12 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,28 min, MS(ES) 784 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 7,77 (m, 0,5H), 7,75 (m, 0,5H), 7,48 (m, 0,5H), 7,43 (m, 0,5H), 7,29 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,41 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,94 (t, J = 6,2Hz, 2H), 3,77 (m, 1,5H), 3,75 (m, 1,5H), 3,71 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,07-3,26 (m l, 4H), 2,37 (m, 1,5H), 2,35 (m, 1,5H), 2,22 (m, 3H), 2,21 (m, 3H), 2,11 (m, 2H), 2,00 (m, 3H), 1,91-1,95 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,15 (d, J = 6,5Hz, 1,5H), 1,04 (d, J = 6,5Hz, 1,5H), 0,74 (m, 3H).

Exemplo 580

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetil-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)pirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-(2-(dimetilamino)etil)-1*H*-indol-5-carboxílico

Passo A. 3-bromo-1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-indol-5-carboxilato de metila

[0981]O composto do título (74 mg, 58%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral G usando 3-bromo-1H-indol-5-carboxilato de metila (100 mg, 0,39 mmol) e 2-bromo-*N,N*-dimetiletan-1-amina HBr (180 mg, 0,77 mmol). LCMS: TR = 1,154 min, MS(ES) 324,9 (M+H).

Passo B. Exemplo 580

[0982]O composto do título (6,3 mg, rendimento de 23%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (R)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetil-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)pirimidin-5-il)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona (20 mg, 0,031 mmol) e 3-bromo-1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-indol-5-carboxilato de metila (20 mg, 0,062 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 0,476 min, MS(ES) 887,8 (M+H).

Exemplo 581

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-2-(1-(2-metoxietil)-5-(1-(oxetan-3-ilmetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-3-il)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 1-(2-metoxietil)-5-(1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol

[0983]O composto do título (480 mg, 57%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388 Passo A usando 1-(2-metoxietil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (934 mg, 3,10 mmol) e 3-bromo-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol (600 mg, 2,59 mmol). LCMS: TR = 1,408 min, MS(ES) 327,1 (M+H).

Passo B. Preparação de 3-iodo-1-(2-metoxietil)-5-(1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol

[0984]O composto do título (650 mg, 98%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388 Passo B usando 1-(2-metoxietil)-5-(1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol (480 mg, 1,47 mmol). LCMS: TR = 1,674 min, MS(ES) 452,8 (M+H).

Passo C. Preparação de 3-iodo-1-(2-metoxietil)-5-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol

[0985]HCl a 2N (3 mL) foi adicionado a uma solução de 3-iodo-1-(2-metoxietil)-5-(1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol (650 mg, 1,44 mmol) em DMF (15 mL) a 0 °C. Depois de 5 h, a mistura de reação foi diluída com EtOAc, *i*PrOH e $NaHCO_3$ sat. aq. a 0 °C. A solução foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas e concentradas para render o composto do título em bruto (500 mg), o qual foi usado para o passo seguinte sem purificação adicional. LCMS: TR = 0,188 min, MS(ES) 368,8 (M+H).

Passo D. Preparação de iodo-1-(2-metoxietil)-5-(1-(oxetan-3-ilmetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol

[0986]O composto em bruto do título (73 mg) foi preparado seguindo o Procedimento Geral G usando 3-iodo-1-(2-metoxietil)-5-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol (60 mg, 0,160 mmol) e 3-(clorometil)oxetano (17,4 µL, 0,18 mmol). LCMS: TR = 1,336 min, MS(ES) 438,9 (M+H).

Passo E. Exemplo 581

[0987]O composto do título (29 mg, 61%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,06 mmol) e iodo-1-(2-metoxietil)-5-(1-(oxetan-3-ilmetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol (49 mg, 0,11 mmol). LCMS: TR = 2,077 min, MS(ES) 848,8 (M+H).

Exemplo 582

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-metoxi-1-((4-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indol-2-carboxílico

Passo A. (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-metoxi-1H-indol-2-carboxilato de metila

[0988]O composto do título (69 mg, 28%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona (180 mg, 0,33 mmol) e 7-iodo-4-metoxi-1H-indol-2-carboxilato de metila (200 mg, 0,60 mmol). LCMS: TR = 1,386, 1,422 min,(Método B) MS(ES) 741,9 (M+H).

Passo B. Exemplo 582

[0989]O composto do título (12,5 mg, 44%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-metoxi-1H-indol-2-carboxilato de metila (23 mg, 0,031 mmol) e cloridrato de 2-

(clorometil)-4-metilpiridina (10 mg, 0,056 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,952, 1,982 min, MS(ES) 832,8 (M+H).

Exemplo 583

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1-(2-morfolinoetil)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de morfolina de 4-(2-(5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-1-il)etila)

[0990]O composto do título (42 mg, 41%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral J usando 2-(5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-1-il)etan-1-ol (105 mg, 0,33 mmol) e morfolina (283 µL, 3,28 mmol). LCMS: TR = 0,163 min, MS(ES) 312,1 (M+H).

Passo B. Preparação de morfolina de 4-(2-(3-iodo-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-1-il)etila)

[0991]O composto do título (55 mg, 93%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388 Passo B usando 4-(2-(5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-1-il)etil)morfolina (42 mg, 0,13 mmol). LCMS: TR = 0,168 min, MS(ES) 437,8 (M+H).

Passo C. Exemplo 583

[0992]O composto do título (30 mg, 64%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,06 mmol) e 4-(2-(3-iodo-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-1-il)etil)morfolina (49 mg, 0,11 mmol). LCMS: TR = 1,825 min, MS(ES) 847,9 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 8,45 (m, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,92 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,9Hz, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,30 (d, J = 8,6Hz, 1H), 6,72 (m, 2H), 4,62 (t, J = 7,2Hz, 2H), 4,51 – 4,46 (m, 1H), 4,20 – 4,18 (m, 1H), 4,00 – 3,95

(m, 3H), 3,88 (m, 3H), 3,77 (d, J = 4,8Hz, 3H), 3,70 (dd, J = 11,6,7,4Hz, 3H), 3,62 – 3,57 (m, 2H), 3,36 – 3,19 (m, 4H), 2,54 (m, 3H), 2,22 (m, 6H), 2,12 – 2,04 (m, 5H), 1,98 – 1,89 (m, 3H), 1,12 – 1,10 (m, 3H).

Exemplo 584

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-5-(2-(dimetilamino)etoxi)-1-((4-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indol-2-carboxílico

[0993]O composto do título (6,1 mg, 38%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral H usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-5-hidroxi-1-((4-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indol-2-carboxilato de metila (15 mg, 0,018 mmol) e bromidrato de 2-bromo-*N*,*N*-dimetiletan-1-amina (10 mg, 0,043 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,660 min, MS(ES) 887,8 (M+H).

Exemplo 585

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-5-metil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazino-2-carboxílico

Passo A. Preparação de 7-bromo-5-metil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazino-2-carboxilato de metila

[0994]O composto do título (65,1 mg, 85%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral F usando 5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazino-2-carboxilato de metila (49 mg, 0,28 mmol), NBS (51 mg, 0,28 mmol), e MeI (53 µL, 0,85 mmol). LCMS: TR = 1,165 min, MS(ES) 269,9 (M+H).

Passo B. Exemplo 585

[0995]O composto do título (19,5 mg, 55%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral C usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-

metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol) e 7-bromo-5-metil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazino-2-carboxilato de metila (22 mg, 0,06 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,154 min (Método B), MS(ES) 713,8 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 8,99 (m, 1H), 8,48 (m, 0,5H), 8,45 (m, 0,5H), 7,76 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,6Hz, 1H), 6,74 (m, 2H), 4,61-4,52 (m, 0,5H), 4,50-4,44 (m, 0,5H), 4,41-4,30 (m, 1H), 4,27-4,15 (m, 1H), 3,99 (d, J = 5,8Hz, 2H), 3,92 (m, 3H), 3,80 (m, 1,5H), 3,78 (m, 1,5H), 3,30-3,20 (m, 2H), 2,24 (m, 6H), 2,12 (m, 1,5H), 2,08 (t, J = 6,9Hz, 1H), 2,03 (m, 1,5H), 1,98 (m, 1,5H), 1,89 (m, 1,5H), 1,12 (d, J = 6,6Hz, 3H).

Exemplo 586

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1*H*-indol

[0996]O composto do título (54 mg, 56%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral J usando 2-(5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-1-il)etan-1-ol (105 mg, 0,33 mmol) e pirrolidina (161 µL, 1,97 mmol). LCMS: TR = 0,158 min, MS(ES) 296,1 (M+H).

Passo B. Preparação de 3-iodo-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1*H*-indol

[0997]O composto do título (40 mg, 52%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388 Passo B usando 5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1*H*-indol (54 mg, 0,18 mmol). LCMS: TR = 1,122 min, MS(ES) 421,9 (M+H).

Passo C. Exemplo 586

[0998]O composto do título (40 mg, 87%) foi preparado seguindo o

Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,06 mmol) e 3-iodo-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1*H*-indol (40 mg, 0,10 mmol). LCMS: TR = 1,855 min, MS(ES) 831,9 (M+H).

Exemplo 587

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-metoxi-1-(2-metoxietil)-1H-indol-2-carboxílico

[0999]O composto do título (13,8 mg, 57%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-metoxi-1H-indol-2-carboxilato de metila (23 mg, 0,031 mmol) e 1-bromo-2-metoxietano (10 mg, 0,072 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,165, 2,196 min, MS(ES) 785,8 (M+H).

Exemplo 588

Ácido (*R*)-5-(benziloxi)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de (*R*)-5-(benziloxi)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-3-carboxilato de etila

[01000]O composto do título (39 mg, 94%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol) e 5-(benziloxi)-7-bromo-1*H*-indol-3-carboxilato de etila (22 mg, 0,06 mmol). LCMS: TR = 1,619 min, MS(ES) 831,9 (M+H).

Passo B. Exemplo 588

[01001]O composto do título (33 mg, 79%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral I usando (*R*)-5-(benziloxi)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-3-carboxilato de metila (39 mg, 0,02 mmol) e 2-(bromometil)piridina HBr (19 mg, 0,074 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,502 min, MS(ES) 895,9 (M+H).

Exemplo 589

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-2-(5-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-3-il)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 5-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-3-iodo-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol

[01002]O composto do título em bruto (65 mg) foi preparado seguindo o Procedimento Geral G usando 3-iodo-1-(2-metoxietil)-5-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol (60 mg, 0,16 mmol) e (bromometil)ciclopropano (19 µL, 0,20 mmol). LCMS: TR = 1,605min, MS(ES) 422,9 (M+H).

Passo B. Exemplo 589

[01003]O composto do título (28 mg, 60%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,06 mmol) e 5-(1-(ciclopropilmetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-3-iodo-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol (47 mg, 0,11 mmol). LCMS: TR = 2,182 min, MS(ES) 832,9 (M+H).

Exemplo 590

Ácido (R)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-5-(2-(dimetilamino)etoxi)-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico

[01004]O composto do título (2 mg, 12%) foi preparado seguindo o

Procedimento Geral H usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-hidroxi-1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (15 mg, 0,019 mmol) e 2-bromo-*N*,*N*-dimetiletan-1-amina HBr (15 mg, 0,064 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,717 min, MS(ES) 875,8 (M+H).

Exemplo 591

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-5-(morfolino-4-carbonil)-1*H*-indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de 7-bromo-5-formil-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila.

[01005]A uma solução de 2-etila 7-bromo-5-formil-1*H*-indol-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butila) (585 mg, 1,47 mmol) em DCM (14 mL) foi adicionado TFA (1,13 mL, 14,7 mmol) e agitado à t.a. por 16 h. A reação foi extinta com solução de NH_4Cl aq. sat. e extraída com DCM. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O produto em bruto foi redissolvido em DMF (8 mL). K_2CO_3 (1,22 g, 8,82 mmol) e MeI (275 µL, 626 mg, 4,41 mmol) foram adicionados e aquecidos até 60 °C por 4 h. A mistura de reação foi extinta com solução de NH_4Cl aq. sat. e extraída com DCM. A camada orgânica combinada foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-60%) para render o composto do título (360 mg, 79%, 2 passos). LCMS: TR = 1,886 min, MS(ES) 309,9 (M+H).

Passo B. Preparação de 7-bromo-5-((metoximetoxi)metil)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila.

[01006]A uma solução do 7-bromo-5-formil-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (356 mg, 1,15 mmol) em THF (1 mL) e MeOH (10 mL) foi adicionado $NaBH_4$ (65 mg, 1,72 mmol) e agitado à t.a. por 5 min. A reação foi extinta com NH_4Cl aq. sat. e

extraída com DCM. A camada orgânica combinada foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O produto em bruto foi redissolvido em DCM. MOMCl (262 µL, 278 mg, 3,45 mmol) seguido por $^{i}Pr_2EtN$ (1 mL, 742 mg, 5,75 mmol) foram adicionados e agitados à t.a. por 16 h. A reação foi extinta com NH_4Cl aq. sat. e extraída com DCM. A camada orgânica combinada foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-50%) para render o composto do título (336 mg, 82%, 2 passos). LCMS: TR = 1,971 min, MS(ES) 355,9 (M+H).

Passo C. (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-(hidroximetil)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila.

[01007]A reação de acoplamento foi efetuada seguindo o procedimento geral A usando 7-bromo-5-((metoximetoxi)metil)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (336 mg, 0,94 mmol) e (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (509 mg, 0,94 mmol). A uma solução do (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-((metoximetoxi)metil)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila resultante em THF (10 mL) e MeOH (5 mL) foi adicionado HCl conc. (2,4 mL), e a mistura de reação foi agitada à t.a. por 16 h. A reação foi extinta com $NaHCO_3$ aq. sat. e extraída com DCM. A camada orgânica combinada foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de DCM/MeOH = 0-10%) para render o composto do título composto (289 mg, 40%, 2 passos). LCMS: TR = 2,274, 2,302, 2,324 min, MS(ES) 769,9 (M+H).

Passo D. Exemplo 591.

[01008]A uma solução de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-

hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-(hidroximetil)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (7,6 mg, 0,01 mmol) em acetona (0,12 mL) a 0 °C foi adicionada água (15 µL) e H_2SO_4 conc. (5 µL). CrO_3 (3 mg, 0,03 mmol) foi adicionado à reação, lentamente aquecido até à t.a. e agitado por 90 min. A reação foi extinta com ^{i}PrOH (1 mL), filtrada através de almofada de Celite e lavada com EtOAc. O filtrado foi seco sobre $MgSO_4$, filtrado e concentrado. O composto do título (1,6 mg, 20%, 3 passos) foi preparado seguindo o Procedimento Geral E usando ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-2-(etoxicarbonil)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico em bruto e morfolina (50 µL, 50 mg, 0,58 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento geral D. LCMS: TR = 2,006, 2,035, 2,088 min, MS(ES) 824,8 (M+H).

Exemplo 592

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-5-(2-(dimetilamino)etoxi)-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[01009]O composto do título (1,8 mg, 10%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral H usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-hidroxi-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (15 mg, 0,019 mmol) e 2-bromo-*N*,*N*-dimetiletan-1-amina (15 mg, 0,064 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,685 min, MS(ES) 889,8 (M+H).

Exemplo 593

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[01010]O composto do título (13,3 mg, 51%) foi preparado seguindo o

Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-metoxi-1H-indol-2-carboxilato de metila (23 mg, 0,031 mmol) e 2-(clorometil)-6-metilpiridina (10 mg, 0,070 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,985, 1,953 min, MS(ES) 832,8 (M+H).

Exemplo 594

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-(2-metoxietil)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

[01011]O composto do título (13,2 mg, 47%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-5-metil-1H-indol-2-carboxilato de metila (25 mg, 0,034 mmol) e 1-bromo-2-metoxietano (10 mg, 0,072 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,288, 2,302 min, MS(ES) 767,8 (M+H).^{1}H RMN (DMSO-d_6,400Mhz) δ (ppm) 9,10 (m, 1H), 7,92 (d, J = 8,6Hz, 0,34H), 7,91 (d, J = 8,6Hz, 0,66H), 7,43 (d, J = 8,6Hz, 0,34H), 7,41 (d, J = 8,6Hz, 0,66H), 7,23-7,19 (m, 1H), 7,16-6,98 (m, 2H), 6,73 (m, 1,34H), 6,69 (m, 0,66H), 4,71-4,64 (m, 0,34H), 4,35 (dd, J = 13,4,3,4Hz, 0,66H), 4,13-4,07 (m, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,99 (t, J = 6,0Hz, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,75-3,59 (m, 4H), 3,39-3,17 (m, 5H), 2,32 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 2,25 (m, 4H), 2,24 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 2,07 (quint, J = 6,7Hz, 2H), 1,19 (d, J = 6,4Hz, 2H), 1,10 (d, J = 6,6Hz, 1H).

Exemplo 595

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-((2-metoxietoxi)metil)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

[01012]A uma solução de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-

dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-(hidroximetil)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (11 mg, 0,014 mmol) em DMF (0,1 mL) a 0 °C foi adicionado NaH (0,8 mg, 0,021 mmol) e agitando 10 min. 1-Bromo-2-metoxietano (2 µL, 2,9 mg, 0,021 mmol) foi adicionado, aquecido até à t.a. e agitado por 4 h. A reação foi extinta com NH_4Cl aq. sat. e extraída com DCM. A camada orgânica combinada foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada. A saponificação subsequente foi seguida usando o Procedimento geral D. O composto do título (8,0 mg, 71%, 2 passos) foi obtido por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN até 35-95% MeCN 0,1% TFA). LCMS: TR = 2,147, 2,180, 2,234 min, MS(ES) 799,9 (M+H).

Exemplo 596

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

[01013]O composto do título (29 mg, 55%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (50 mg, 0,07 mmol), e 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (10 mg, 0,08 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,21 min, MS(ES) 797 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 7,75 (m, 1H), 7,50 (m, 0,5H), 7,45 (m, 0,5H), 7,32 (m, 0,5H), 7,30 (m, 10,5H), 7,26 (m, 0,5H), 7,23 (m, 0,5H), 6,86 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,69 (m, 1H), 5,84 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,75 (m, 3H), 3,58 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 2,60 (m, 3H), 3,51 (m, 3H), 2,37 (m, 1,5H), 2,35 (m, 1,5H), 2,22 (m, 6H), 2,11 (m, 2H), 1,97 (m, 3H), 1,89 (m, 1,5H), 1,84 (m, 1,5H), 1,11 (d, J = 6,4Hz, 3H).

Exemplo 597

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1-(2-morfolinoetil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[01014]O composto do título (40 mg, 70%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (50 mg, 0,07 mmol) e 4-(2-cloroetil)-morfolina HCl (25 mg, 0,14 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,03 min, MS(ES) 825 (M+H).

Exemplo 598

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1-(2-morfolino-2-oxoetil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[01015]O composto do título (20 mg, 36%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (50 mg, 0,07 mmol) e 4-(cloroacetil)morfolina (13 mg, 0,08 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,17 min, MS(ES) 839 (M+H).

Exemplo 599

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-((4,6-dimetilpiridin-2-il)metil)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

[01016]O composto do título (30 mg, 47%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (50 mg, 0,07 mmol) e 2-(clorometil)-4,6-

dimetilpiridina (26 mg, 0,17 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,05 min, MS(ES) 831 (M+H).[1]H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 7,73 (m, 1H), 7,57 (s l, *1*H), 7,41 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,69 (m, 2H), 6,09 (m, 2H), 4,61 (m, 1H), 3,96 (m, 2H) 3,87 (m, 1H), 3,72 (m, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,24-3,33 (m l, 2H), 3,02-3,10 (m l, 2H), 2,39 (m, 1,5H), 2,37 (m, 1,5H), 2,23 (m, 3H), 2,21 (m, 3H), 2,04-2,10 (m l, 5H), 1,94-2,00 (m l, 3H), 1,87 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,03 (m, 3H).

Exemplo 600

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-((4-(4,5-di-hidro-oxazol-2-il)piridin-2-il)metil)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

[01017]O composto do título (25 mg, 42%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (40 mg, 0,05 mmol) e 2-(2-(clorometil)piridin-4-il)-4,5-di-hidro-oxazol (27 mg, 0,14 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,14 min, MS(ES) 872 (M+H).

Exemplo 601

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(2,4,6-trimetilpirimidin-5-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-carboxílico

Passo A. Preparação de (4,6-dimetilpirimidin-2-il)metanol

[01018]A uma solução de 4,6-Dimetilpirimidina (7,17 g, 66,3 mmol) em MeOH (18 mL), H_2O (66 mL) e H_2SO_4 (5,0 mL, conc.) foi adicionado persulfato de amônio (32,2 g, 141,2 mmol) à t.a., e a reação foi aquecida até 60 °C e agitada durante a noite. A mistura de reação foi concentrada até remover MeOH basificado com K_2CO_3 aq., extraída com DCM seguido por *i*-PrOH a 10% em $CHCl_3$. Frações orgânicas

combinadas foram secas sobre MgSO4, filtradas, e concentradas. O composto do título em bruto (8,69 g, 95%) foi obtido como um sólido amarelo e transportado de seguida sem purificação adicional. ^{1}H RMN: (400Mhz em $CDCl_3$) δ 6,96 (m, 1H), 4,77 (m, 2H), 2,51 (m, 6H); LCMS: TR = 0,096 min, MS(ES) 139,17 (M+H).

Passo B. Preparação de metanossulfonato de (4,6-dimetilpirimidin-2-il)metila.

[01019]A uma solução de (4,6-dimetila pirimidin-2-il)metanol (3,0 g, 21,7 mmol) em DCM (72 mL) foi adicionado Et_3N (6,06 mL, 43,4 mmol), seguido por MsCl (2,86 mL, 36,9 mL) a 0 °C. A mistura de reação foi agitada por 3 h à t.a., extinta com NH_4Cl sat. (50 mL), e extraída com DCM. A camada orgânica combinada foi seca sobre $MgSO_4$, e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-90%) para render o composto do título (4,32 g, 92%).^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 167,3, 162,4, 119,4, 71,2, 38,8, 23,8; LCMS: TR = 0,344 min, MS(ES) 217,3 (M+H).

Passo C. Preparação de 5-bromo-2-(bromometil)-4,6-dimetilpirimidina

[01020]A uma solução de metanossulfonato de (4,6-dimetilpirimidin-2-il)metila (4,68 g, 21,7 mmol) em EtOH (108 mL) foi adicionada bromina (3,34 mL, 65,13 mmol) a 0 °C. A reação foi aquecida até à t.a. e agitada durante a noite. O solvente foi removido em vácuo. A mistura de reação foi diluída com DCM, lavada com $Na_2S_2O_3$ aquoso, e a camada orgânica combinada foi concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-50%) para render o composto do título (4,5 g, 70%). ^{1}H RMN: (400Mhz em CDCl3) δ 4,47 (m, 2H), 2,63 (6H); LCMS: TR = 0,754 min, MS(ES) 278,9 (M+H).

Passo D. Preparação de 5-bromo-2,4,6-trimetilpirimidina

[01021]A uma solução de pirimidina de 5-bromo-2-(bromometil)-4,6-dimetila (4,5 g, 16,4 mmol) em THF (160 mL) foi adicionado Níquel de Raney (30 g). A mistura de reação foi agitada vigorosamente à t.a. durante a noite, diluída com DCM e de seguida filtrada através de almofada de Celite. O filtrado foi seco sobre $MgSO_4$,

filtrado, concentrado para render o composto do título em bruto como um sólido verde obtido e transportado de seguida sem purificação adicional. ^{1}H RMN: (400Mhz em MeOD) δ 2,55 (m, 6H), 2,51 (m, 3H); LCMS: TR = 0,746 min, MS(ES) 201,07 (M+H).

Passo E. Preparação de ácido (2,4,6-trimetilpirimidin-5-il)borônico

[01022]Uma mistura de 5-bromo-2,4,6-trimetilpirimidina (1,0 g, 4,97 mmol) e tri-isopropoxiborato (2,52 mL, 10,94 mmol) em THF (4,97 mL)/tolueno (15,0 mL) foi adicionado *n*-BuLi (6,83 mL, 10,94 mmol) a -40 °C. A mistura de reação foi aquecida até -20 °C, extinta com solução de HCl (1N, 10 mL), diluída com água e extraída com DCM. A camada orgânica combinada foi seca sobre $MgSO_4$ e concentrada para render o composto do título em bruto o qual foi transportado de seguida sem purificação adicional. ^{1}H RMN: (400Mhz em MeOD) δ 3,58 (s, OH), 2,46 (m, 6H), 2,42 (m, 3H); LCMS: TR = 0,085 min, MS(ES) 166,09 (M+H).

Passo F. Preparação de 6-cloro-3-(3-(4-cloro-3, 5-dimetilfenoxi)propil)-7-(2,4,6-trimetilpirimidin-5-il)-1H-indol-2-carboxilato de etila

[01023]Uma solução de 3-(3-(l1-oxidanil)propil)-7-bromo-6-cloro-1H-indol-2-carboxilato de etila (124 mg, 0,25 mmol), ácido (2,4,6-trimetilpirimidin-5-il)borônico (83 mg, 0,5 mmol), Sfos (51 mg, 0,125 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (37 mg, 0,04 mmol) e K_3PO_4 (186 mg, 0,875 mmol) em THF (1,5 ml)/tolueno (1,5 mL) foi aquecida a 110 °C durante a noite. A mistura de reação foi concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-80%) para render o composto do título (40 mg, 30%). LCMS: TR = 1,004 min, MS(ES) 540,21 (M+H).

Passo G. Preparação de (*R*)-1-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)propan-2-il)-6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(2,4,6-trimetilpirimidin-5-il)-1H-indol-2-carboxilato

[01024]Uma solução de 6-cloro-3-(3-(4-cloro-3, 5-dimetilfenoxi)propil)-7-(2,4,6-trimetilpirimidin-5-il)-1H-indol-2-carboxilato de etila (156 g, 0,29 mmol), 2,2-dióxido de (*S*)-5-metil-1,2,3-oxatiazolidino-3-carboxilato de *terc*-butila (96 mg, 0,41

mmol), e Cs_2CO_3 (151 mg, 0,46 mmol) em MeCN (3 ml) foi agitada a 60 °C por 12h. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi diluída com EtOAc (10 mL)/água (10 mL), extraída com EtOAc, seca e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de DCM/MeOH = 0-30%) para render o composto do título (192 mg, 95 %). LCMS: TR = 1,231min, MS(ES) 697,31 (M+H).

Passo H. Preparação de (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(2,4,6-trimetila pirimidin-5-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2*H*)-ona

[01025]O composto do título (81 mg, 50%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1 Passo G usando (*R*)-1-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)propan-2-il)-6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(2,4,6-trimetilpirimidin-5-il)-1H-indol-2-carboxilato (192 mg, 0,27 mmol). 1H RMN: (400Mhz em MeOD) δ 7,76 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,4Hz, 1H), 6,63 (m, 2H), 4,48-4,69 (m, 1H), 3,97 (dt, J = 6,0,1,6Hz, 2H), 3,71-3,65 (m, 2H), 3,42-3,35 (m, 2H), 2,76 (m, 3H), 2,32 (m, 3H), 2,31 (m, 6H), 2,21-2,16 (m, 2H), 2,15 (m, 3H), 1,01 (d, J = 6,0Hz, 3H); LCMS: TR = 0,857 min,> 98% de pureza a 215 nm e 254 nm; MS(ES) 551,20 (M+H).

Passo I. Exemplo 601

[01026]O composto do título foi preparado seguindo o Procedimento Geral C usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(2,4,6-trimetila pirimidin-5-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2*H*)-ona e 3-bromo-1-metil-1*H*-indol-5-carboxilato de metila seguido por saponificação (29 mg, 0,07 mmol) usando o Procedimento Geral D. ^{1}H RMN: (400Mhz em MeOD) δ 8,25 (d, J = 1,2Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 8,8,1,6Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,37 (d, J = 8,8Hz, 1H), 6,65 (m, 2H), 4,43 (dd, J = 12,8,3,6Hz, 1H), 3,99 (dt, J = 6,0,2,4Hz, 2H), 3,88 (m, 3H), 3,90-3,75 (m, 1H), 3,67 (dd, J = 12,8,1,2Hz, 1H), 3,55-3,46 (m, 1H), 3,41-3,34 (m, 1H), 2,77 (m, 3H), 2,39 (m, 3H), 2,29 (m, 6H), 2,24 (m, 3H), 2,28-2,15 (m, 2H), 1,26 (d, J = 6,4Hz, 3H); LCMS: TR = 0,766 min,> 98% de

pureza a 215 nm e 254 nm; MS(ES) 724,24 (M+H).

Exemplo 602

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-2-(1-(2-metoxietil)-5-(1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-3-il)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 5-(1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-3-iodo-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol

[01027]O composto do título em bruto (200 mg) foi preparado seguindo o Procedimento Geral G usando 3-iodo-1-(2-metoxietil)-5-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol (150 mg, 0,41 mmol) e (2-bromoetoxi)-*terc*-butildimetilsilano (105 µL, 0,49 mmol). LCMS: TR = 0,196 min, MS(ES) 412,9 (M+H).

Passo B. Preparação de 2-(3-(3-iodo-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-5-il)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etan-1-ol

[01028]O composto do título (110 mg, 70%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 420 Passo C usando 5-(1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-3-iodo-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol (200 mg, 0,38 mmol). LCMS: TR = 1,317 min, MS(ES) 412,9 (M+H).

Passo C. Preparação de 3-iodo-1-(2-metoxietil)-5-(1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol

[01029]O composto do título em bruto (46 mg) foi preparado seguindo o Procedimento Geral J usando 2-(3-(3-iodo-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-5-il)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etan-1-ol (110 mg, 0,27 mmol) e 1-metilpiperazina (82 µL, 0,73 mmol). LCMS: TR = 0,166 min, MS(ES) 494,8 (M+H).

Passo D. Exemplo 602

[01030]O composto do título (27 mg, 54%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30

mg, 0,06 mmol) e 3-iodo-1-(2-metoxietil)-5-(1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol (45 mg, 0,09 mmol). LCMS: TR = 1,879 min, MS(ES) 904,9 (M+H).

Exemplo 603

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1-(2-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)etil)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 2-(3-iodo-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-1-il)etan-1-ol

[01031]O composto do título em bruto (210 mg) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388 Passo B usando 2-(5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-1-il)etan-1-ol (160 mg, 0,66 mmol). LCMS: TR = 1,217 min, MS(ES) 368,8 (M+H).

Passo B. Preparação de 4-(2-(3-iodo-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-1-il)etil)piperazin-2-ona

[01032]O composto do título (23 mg, 29%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral J usando 2-(3-iodo-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-1-il)etan-1-ol (210 mg, 0,57 mmol) e piperazin-2-ona (54 mg, 0,54 mmol). LCMS: TR = 1,099 min, MS(ES) 450,9 (M+H).

Passo C. Preparação de 4-(2-(3-iodo-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-1-il)etil)-1-metilpiperazin-2-ona

[01033]O composto do título em bruto (200 mg) foi preparado seguindo o Procedimento Geral G usando 4-(2-(3-iodo-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-1-il)etil)piperazin-2-ona (23 mg, 0,05 mmol) e MeI (4 µL, 0,06 mmol). LCMS: TR = 1,123 min, MS(ES) 464,8 (M+H).

Passo D. Exemplo 603

[01034]O composto do título (2,1 mg, 5%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-

metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (25 mg, 0,05 mmol) e 4-(2-(3-iodo-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-1-il)etil)-1-metilpiperazin-2-ona (24 mg, 0,05 mmol). LCMS: TR = 1,855 min, MS(ES) 874,9 (M+H).

Exemplo 604

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-5-(*N*-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)-1*H*-indol-3-carboxílico

[01035]O composto do título (68%) foi preparado seguindo o Procedimento geral E usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-1-metil-5-(metilamino)-1H-indol-3-carboxilato de metila e ácido 2-(4-metilpiperazin-1-il)acético seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. ^{1}H-RMN (MeOH-d_4), δ 8,16 e 8,12 (s, total 1H), 8,00 (m, 1H), 7,79 (m, 1H, J = 12Hz), 7,34 (m, 1H, J = 12Hz), 7,25 e 7,09 (dois s, total 1H), 6,64 e 6,63 (dois s, total 2H), 4,46-4,37 (m, 1H), 4,00-3,96 (m, 2H), 3,87-3,76 (s múltiplos, total 5H), 3,79-3,76 (m, 2H), 3,51-3,48 (m, 2H), 3,24-3,22 (m, 4H), 3,34 (m, 2H), 2,85 (m, 6H), 2,29 (m, 6H), 2,24-2,23 (s múltiplo, total 3H), 2,18 e 2,15 (d múltiplo, total 4H, J = 4Hz), 2,02 (m, 2H), 2,01 e 2,99 (d múltiplo, total 4H, J = 4Hz), 1,29-1,21 (d múltiplo, total 3H, J = 8Hz); MS(ES) 881,2 (M+H).

Exemplo 605

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-5-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-3-carboxílico

Passo A. Preparação de (*R*)-5-(benziloxi)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-3-carboxilato de etila

[01036]O composto do título (37 mg, 99%) foi preparado de acordo com o

Procedimento Geral I usando (*R*)-5-(benziloxi)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-3-carboxilato de metila (39 mg, 0,02 mmol) e 2-(bromometil)piridina HBr (19 mg, 0,074 mmol). LCMS: TR = 2,443 MS(ES) 922,90 (M+H).

Passo B. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-hidroxi-1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-3-carboxilato de etila

[01037]A uma solução de (*R*)-5-(benziloxi)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-3-carboxilato de etila (37 mg, 0,04 mmol) em etanol (2 mL) foi adicionado Pd/C (18,5 mg, 10%) e a mistura foi agitada sob H_2 por 10 h. A mistura de reação foi filtrada através de uma almofada de gel de sílica e eluída com DCM. O filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-20%) para render o composto do título (28 mg, 90%). LCMS T.R. = 1,988 min, MS(ES) 833,8 (M+H).

Passo C. Exemplo 605

[01038]O composto do título (11 mg, 67%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral H usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-hidroxi-1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-3-carboxilato de metila (17 mg, 0,02 mmol) e MeI (5 µL, 0,08 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,122 min (Método B), MS(ES) 818,0 (M+H).

Exemplo 606

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-5-(2-

isopropoxietoxi)-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-3-carboxílico

[01039]O composto do título (13 mg, 73%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral H usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-hidroxi-1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-3-carboxilato de metila (17 mg, 0,02 mmol) e 1-bromo-4-metilpentano (12 µL, 0,08 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,153 min, MS(ES) 890,80 (M+H).

Exemplo 607

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-(metoximetil)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

[01040]O composto do título foi preparado (140 mg, 77%, 2 passos) seguindo o procedimento descrito no Exemplo 595 usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-(hidroximetil)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (185 mg, 0,24 mmol) e MeI (22 µL, 51 mg, 0,36 mmol). LCMS: TR = 2,159, 2,193, 2,245 min, MS(ES) 755,8 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 7,77 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,66 (m, 0,6H), 7,61 (m, 0,3H), 7,35 – 7,27 (m, 2,4H), 7,08 – 7,05 (m, 0,6H), 6,74 – 6,67 (m, 2H), 4,73 – 4,65 (m, 0,4H), 4,49 – 4,44 (m, 2H), 4,37 (dd, J = 13,2,3,6Hz, 0,6H), 4,29 – 4,14 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 4,02 – 3,92 (m, 4H), 3,82 – 3,75 (m, 3,2H), 3,74 – 3,63 (m, 1H), 3,29 (m, 3H), 3,27 – 3,14 (m, 1,4H), 2,23 (s l, 6H), 2,15 – 2,10 (m, 2H), 2,10 – 1,96 (m, 4,6H), 1,94 – 1,87 (m, 2H), 1,18 (d, J = 6,4Hz, 2H), 1,07 (d, J = 6,1Hz, 1,2H).

Exemplo 608

Ácido 7-((*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-5-((*S*)-2-(dimetilamino)-*N*-metilpropanamido)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxílico

[01041]O composto do título (70%) foi preparado seguindo o Procedimento geral E usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-1-metil-5-(metilamino)-1H-indol-3-carboxilato de metila e dimetil-*L*-alanina seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. MS(ES) 840,3 (M+H).

Exemplo 609

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-5-(2-metoxietoxi)-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-3-carboxílico

[01042]O composto do título (16 mg, 93%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral H usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-hidroxi-1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-3-carboxilato de metila (17 mg, 0,02 mmol) e 1-bromo-2-metoxietano (8 µL, 0,08 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,052 min, MS(ES) 862,8 (M+H).

Exemplo 610

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-5-(2-etoxietoxi)-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-3-carboxílico

[01043]O composto do título (11 mg, rendimento de 63%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral H usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-hidroxi-1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-3-carboxilato de metila (17 mg, 0,02 mmol) e 1-bromo-2-etoxietano (9 µL, 0,08 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,126 min, MS(ES) 876,9 (M+H).

Exemplo 611

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-5-(2-(dimetilamino)-*N*-metilacetamido)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxílico

[01044]O composto do título (47%) foi preparado seguindo o Procedimento geral E usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-1-metil-5-(metilamino)-1H-indol-3-carboxilato de metila e dimetilglicina seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D.MS(ES) 826,2 (M+H).

Exemplo 612

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-5-(*N*-metil-2-(piperidin-1-il)acetamido)-1*H*-indol-3-carboxílico

[01045]O composto do título (75%) foi preparado seguindo o Procedimento geral E usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-1-metil-5-(metilamino)-1H-indol-3-carboxilato de metila e ácido 2-(piperidin-1-il)acético seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D.^{1}H-RMN (MeOH-d_4), δ 8,18 e 8,13 (s, total 1H), 8,03 (m, 1H), 7,80 (m, 1H, J = 12Hz), 7,32 (m, 1H, J = 12Hz), 7,14 e 7,13 (dois s, total 1H), 6,64 e 6,63 (dois s, total 2H), 4,46-4,42 (m, 1H), 4,04-4,02 (m, 2H), 3,99-3,82 (s múltiplos, total 6H), 3,50-3,39 (m, 4H), 3,39 (s múltiplos, total 3H), 3,35-3,30 (m, 4H), 2,89-2,86 (m, 2H), 2,29 (m, 6H), 2,24-2,08 (s múltiplo, total 3H), 2,02 (m, 2H), 2,08 e 2,00 (dois s, total 3H), 1,84-1,78 (m, 6H), 1,29-1,21 (d múltiplo, total 3H, J = 8Hz); MS(ES) 865,3 (M+H).

Exemplo 613

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-5-(*N*-metil-2-(pirrolidin-1-il)acetamido)-1*H*-indol-3-carboxílico

[01046]O composto do título (82%) foi preparado seguindo o Procedimento geral E usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-1-metil-5-(metilamino)-1H-indol-3-carboxilato de metila e ácido 2-(pirrolidin-1-il)acético seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. MS(ES) 852,3 (M+H).

Exemplo 614

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-((2-(dimetilamino)etoxi)metil)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

[01047]O composto do título foi preparado (1,2 mg, 11%, 2 passos) seguindo o procedimento descrito no Exemplo 595 usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-(hidroximetil)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (11 mg, 0,014 mmol) e 2-bromo-*N*,*N*-dimetiletan-1-amina HCl (4,9 mg, 0,021 mmol). LCMS: TR = 1,900, 1,931 min, MS(ES) 812,8 (M+H).

Exemplo 615

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-2-(1-(2-metoxietil)-5-(1-(2-morfolinoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-3-il)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 4-(2-(3-(3-iodo-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-5-il)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etil)morfolina

[01048]O composto do título em bruto (50 mg) foi preparado seguindo o Procedimento Geral J usando 2-(3-(1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-5-il)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etan-1-ol (110 mg, 0,27 mmol) e morfolina (35 µL, 0,41 mmol). LCMS: TR = 0,184 min, MS(ES) 481,9 (M+H).

Passo B. Exemplo 615

[01049]O composto do título (11 mg, 22%) foi preparado seguindo o

Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,06 mmol) e 4-(2-(3-(3-iodo-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-5-il)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etil)morfolina (50 mg, 0,10 mmol). LCMS: TR = 1,920 min, MS(ES) 891,9 (M+H).

Exemplo 616

Ácido ((*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-1-((3-metiloxetan-3-il)metil)-1H-indol-5-carboxílico

[01050]O composto do título (4,6 mg, 42%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral I usando (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (15 mg, 0,02 mmol) e 3-(bromometil)-3-metiloxetano (5 mg, 0,03 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,111 min, MS(ES) 781,80 (M+H).

Exemplo 617

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-3-carboxílico

[01051]O composto do título (15 mg, 91%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1*H*-indol-3-carboxilato de metila (15 mg, 0,02 mmol) e 2-(bromometil)piridina HBr (10 mg, 0,04 mmol). LCMS: TR = 2,132 min, MS(ES) 818,8 (M+H).

Exemplo 618

(*R*)-2-(5-(1-((1-Acetilazetidin-3-il)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-3-il)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 3-((3-(3-iodo-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-5-il)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)azetidino-1-carboxilato de *terc*-butila

[01052]O composto do título (100 mg, 69%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral G usando 3-iodo-1-(2-metoxietil)-5-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol (100 mg, 0,27 mmol) e 1-Boc-3-(bromometil)azetidina (136 mg, 0,54 mmol). LCMS: TR = 1,772 min, MS(ES) 481,8 (M+H).

Passo B. Preparação de 5-(1-(azetidin-3-ilmetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-3-iodo-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol

[01053]TFA (0,3 mL) foi adicionado a uma solução de 3-((3-(3-iodo-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-5-il)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)azetidino-1-carboxilato de *terc*-butila (100 mg, 0,19 mmol) em DCM (0,5 mL) a 0 °C. A reação foi agitada à t.a. por 1 h, concentrada e diluída com DCM. A solução foi lavada com $NaHCO_3$ sat. aq., seca e concentrada para render o composto do título em bruto (75 mg) que foi usado para o passo seguinte sem purificação adicional. LCMS: TR = 1,258 min, MS(ES) 437,8 (M+H).

Passo C. Preparação de 1-(3-((3-(3-iodo-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-5-il)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)azetidin-1-il)etan-1-ona

[01054]Cloreto de acetila (19 µL, 0,26 mmol) e DIPEA (48 µL, 0,27 mmol) foi adicionado a uma solução de 5-(1-(azetidin-3-ilmetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-3-iodo-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol (75 mg, 0,17 mmol) em DCM (1 mL) a 0 °C. A reação foi aquecida até à t.a. e agitada por 3 h. A mistura de reação foi diluída com água e extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram secas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de DCM/MeOH = 0-3%) para render o composto do título (50 mg, 60%). LCMS: TR = 1,407 min, MS(ES) 479,8 (M+H).

Passo D. Exemplo 618

[01055]O composto do título (22 mg, 44%) foi preparado seguindo o

Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,06 mmol) e 1-(3-((3-(3-iodo-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-5-il)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)azetidin-1-il)etan-1-ona (49 mg, 0,10 mmol). LCMS: TR = 2,033 min, MS(ES) 889,9 (M+H).

Exemplo 619

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-metoxi-1-((4-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indol-3-carboxílico

[01056]O composto do título (8,8 mg, 53%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1*H*-indol-3-carboxilato de metila (15 mg, 0,02 mmol) e 2-(clorometil)-4-metilpiridina (10 mg, 0,04 mmol). LCMS: TR = 2,036 min, MS(ES) 832,8 (M+H).

Exemplo 620

Ácido (*R*)-1-(2-amino-2-oxoetil)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-1H-indol-5-carboxílico

[01057]O composto do título (8,2 mg, 54%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral I usando (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (15 mg, 0,02 mmol) e 2-bromoacetonitrila (5 mg, 0,04 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,951 min, MS(ES) 755,80 (M+H).

Exemplo 621

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-metoxi-1-((6-

metilpiridin-2-il)metil)-1H-indol-3-carboxílico (2.º atropisômero eluído, configuração absoluta indeterminada)

[01058]O composto do título (6,7 mg, 40%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1*H*-indol-3-carboxilato de metila (15 mg, 0,02 mmol) e 2-(clorometil)-6-metilpiridina (10 mg, 0,04 mmol) como o 2.º isômero eluído a partir de HPLC de fase inversa. LCMS: TR = 2,034 min, MS(ES) 832,8 (M+H).

Exemplo 622

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-metoxi-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indol-3-carboxílico (1.º atropisômero eluído, configuração absoluta indeterminada)

[01059]O composto do título (5,2 mg, 11%) foi isolado em conjunto com o Exemplo 621 como o 1.º isômero eluído a partir de HPLC de fase inversa. LCMS: TR = 1,998 min, MS(ES) 832,8 (M+H).

Exemplo 623

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-5-(morfolinometil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[01060]A uma solução de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-(hidroximetil)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (135 mg, 0,175 mmol) em DCM (2 mL) foi adicionado $^{i}Pr_2EtN$ (47 µL, 34 mg, 0,263 mmol) seguido por MsCl (13,3 µL, 20 mg, 0,175 mmol). Depois de agitar por 10 min, morfolina (46 µL, 46 mg, 0,53 mmol) foi adicionada e agitada por 30 min adicionais. A reação foi extinta com NH_4Cl aq. sat. e extraída com DCM. A camada orgânica

combinada foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada. Saponificação subsequente seguindo o Procedimento geral D para render o composto do título (100 mg, 70%, 2 passos). LCMS: TR = 1,913, 1,963 min, MS(ES) 810,9 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 7,79 – 7,73 (m, 1H), 7,51 – 7,46 (m, 0,9H), 7,34 – 7,28 (m, 1,1H), 7,16 – 7,12 (m, 0,3H), 7,02 (s l, 0,7H), 6,97 – 6,90 (m, 0,7H), 6,74 – 6,67 (m, 2H), 4,71 – 4,64 (m, 0,3H), 4,36 – 4,29 (m, 0,7H), 4,26 – 4,14 (m, 1,1H), 4,11 (m, 0,9H), 4,01 (m, 1,7H), 4,00 – 3,94 (m, 2,2H), 3,81 – 3,77 (m, 2,4H), 3,76 (s l, 0,9H), 3,73 – 3,60 (m, 1,2H), 3,59 – 3,54 (m, 4H), 3,53 – 3,45 (m, 2,2H), 3,39 – 3,26 (m, 2H), 3,25 – 3,15 (m, 1,2H), 2,27 – 2,19 (m, 6H), 2,15 – 2,10 (m, 2H), 2,08 – 2,02 (m, 2,8H), 2,01 (m, 0,8H), 1,97 (m, 0,8H), 1,92 (m, 0,7H), 1,89 (m, 1,3H), 1,75 – 1,66 (m, 0,3H), 1,63 – 1,44 (m, 0,7H), 1,20 – 1,15 (m, 2,1H), 1,09 – 1,03 (m, 1,3H).

Exemplo 624

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-2-(1-(2-metoxietil)-5-(1-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-3-il)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 3-iodo-1-(2-metoxietil)-5-(1-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol

[01061]O composto do título em bruto (150 mg) foi preparado seguindo o Procedimento Geral G usando 3-iodo-1-(2-metoxietil)-5-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol (120 mg, 0,33 mmol) e 4-bromometiltetra-hidropiran (117 µL, 0,65 mmol). LCMS: TR = 1,517 min, MS(ES) 466,9 (M+H).

Passo B. Exemplo 624

[01062]O composto do título (26 mg, 53%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,06 mmol) e 3-iodo-1-(2-metoxietil)-5-(1-((tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol (52 mg, 0,11 mmol). LCMS: TR = 2,167 min, MS(ES) 876,9

(M+H).

Exemplo 625

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-metoxi-1-(2-metoxietil)-1H-indol-3-carboxílico

[01063]O composto do título (14 mg, 89%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1*H*-indol-3-carboxilato de metila (15 mg, 0,02 mmol) e 1-bromo-2-metoxietano (10 mg, 0,04 mmol). LCMS: TR = 2,029 min, MS(ES) 785,8 (M+H).

Exemplo 626

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-5-(4-metilpiperazino-1-carbonil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[01064]O composto do título tem foi (6,0 mg, 40%, 3 passos) seguindo o procedimento descrito no Exemplo 591 passo D usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-(hidroximetil)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (13 mg, 0,018 mmol) e piperazina de N-metila (50 µL, 45 mg, 0,45 mmol). LCMS: TR = 1,852, 1,879 min, MS(ES) 837,9 (M+H).

Exemplo 627

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-((4-etilpiridin-2-il)metil)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

[01065]O composto do título (39 mg, 61%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-

5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (50 mg, 0,07 mmol) e 2-(clorometil)-4-etilpiridina (21 mg, 0,14 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,07 min, MS(ES) 831 (M+H).

Exemplo 628

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-5-((4-metil-3-oxopiperazin-1-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[01066]A uma solução de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-(hidroximetil)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (8 mg, 0,011 mmol) em DCM (0,1 mL) foi adicionado reagente de periodinano de Dess-Martin (5 mg, 0,011 mmol) e agitado à t.a. por 30 min. A reação foi extinta com solução de $Na_2S_2O_3$ aq. sat. e extraída com DCM. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O produto em bruto resultante foi redissolvido em DCM (0,2 mL) e Et_3N (0,04 mL). 1-metilpiperazin-2-ona (2,6 µL, 2,6 mg, 0,026 mmol) e $Na(OAc)_3BH$ (4,7 mg, 0,022 mmol) foram adicionados à mistura de reação e agitados à t.a. por 4 h. A reação foi extinta com NH_4Cl aq. sat. e extraída com DCM. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada. Saponificação subsequente foi seguida usando o Procedimento geral D para render o composto do título (1,5 mg, 17%, 3 passos). LCMS: TR = 1,856, 1,895 min, MS(ES) 837,9 (M+H).

Exemplo 629

Ácido (*R*)-5-(4-acetilpiperazino-1-carbonil)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

[01067]O composto do título foi preparado (1,8 mg, 12%, 3 passos) seguindo os procedimentos descritos no Exemplo 591, Passo D usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-

cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-(hidroximetil)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (13 mg, 0,018 mmol) e 1-(piperazin-1-il)etan-1-ona (50 µL, 0,39 mmol). LCMS: TR = 1,941, 1,966 min, MS(ES) 865,8 (M+H).

Exemplo 630

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-5-(4-metil-3-oxopiperazino-1-carbonil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[01068]O composto do título foi preparado (2,1 mg, 14%, 3 passos) seguindo os procedimentos descritos no Exemplo 591, Passo D usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-(hidroximetil)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (13 mg, 0,018 mmol) e 1-metilpiperazin-2-ona (50 µL, 0,44 mmol). LCMS: TR = 1,966 min, MS(ES) 851,8 (M+H).

Exemplo 631

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-5-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

[01069]O composto do título (2,2 mg, 13%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral H usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (15 mg, 0,020 mmol) e 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano (10 mg, 0,054 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,181 min, MS(ES) 827,8 (M+H).

Exemplo 632

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-4-(2-

metoxietoxi)-1-((4-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxílico

Passo A. (*R*)-4-(benziloxi)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[01070]O composto do título (105 mg, 35%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (200 mg, 0,37 mmol) e 4-(benziloxi)-7-iodo-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (300 mg, 0,74 mmol). LCMS: TR = 1,596, 1,627 min, MS(ES) 817,8 (M+H).

Passo B. (*R*)-4-(benziloxi)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-((4-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[01071]O composto do título (31 mg, 78%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral I usando (*R*)-4-(benziloxi)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (35 mg, 0,043 mmol) e 2-(clorometil)-4-metilpiridina HBr (15 mg, 0,085 mmol). LCMS: TR = 1,314, 1,343, 1,403 min, MS(ES) 922,8 (M+H).

Passo C. (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-hidroxi-1-((4-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[01072]O composto do título (16,2 mg, 58%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 390 Passo D usando (*R*)-4-(benziloxi)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-((4-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (31 mg, 0,034 mmol) e Pd/C (10% em peso, 10 mg, 0,0093 mmol) por hidrogenação em MeOH (5 mL) por 16 h à t.a. LCMS: TR = 0,902, 0,860 min

(Método B), MS(ES) 832,9 (M+H).

Passo D. Exemplo 632

[01073]O composto do título (10,8 mg, 63%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral H usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-hidroxi-1-((4-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (11 mg, 0,013 mmol) e 1-bromo-2-metoxietano (5 mg, 0,036 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,977, 2,005 min, MS(ES) 876,9 (M+H).

Exemplo 633

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-5-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)-1-metil-1H-indol-2-carboxílico

[01074]O composto do título (9,6 mg, 58%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral H usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (15 mg, 0,020 mmol) e 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano (10 mg, 0,054 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,132, 2,161 min, MS(ES) 876,9 (M+H). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400Mhz) δ (ppm) (7,77 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,08-6,96 (m, 1H), 6,88-6,83 (m, 0,66H), 6,74-6,70 (m, 0,34H), 6,60 (m, 1,34H), 6,58 (m, 0,66H), 4,45-4,07 (m, 8H), 4,01-3,92 (m, 4H), 3,91-3,81 (m, 3H), 3,77-3,71 (m, 2H), 3,63-3,56 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,39 (m, 1H), 3,37-3,30 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,35-2,31 (m, 2H), 2,30 (m, 6H), 2,29-2,25 (m, 2H), 2,20-2,09 (m, 3H), 1,31-1,22 (m, 2H), 1,21-1,11 (m, 1H).

Exemplo 634

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-(2-(2-

metoxietoxi)etil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[01075]O composto do título (10,2 mg, 46%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (20 mg, 0,028 mmol) e 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano (10 mg, 0,054 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,182, 2,210 min, MS(ES) 799,9 (M+H).

Exemplo 635

Ácido (R)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-5-metil-1H-indol-2-carboxílico

[01076]O composto do título (6,4 mg, 38%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (15 mg, 0,021 mmol) e 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano (10 mg, 0,054 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,292, 2,316 min, MS(ES) 811,8 (M+H).

Exemplo 636

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridino-5-carboxílico

[01077]O composto do título (6,4 mg, 18%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral C usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol) e 3-bromo-1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridino-5-carboxilato de metila (16 mg, 0,06 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,267 min, MS(ES) 710,8 (M+H).

Exemplo 637

(*R*)-2-(3-(7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-(pirimidin-2-il)-1*H*-indol-1-il)-*N*,*N*-dimetilacetamida

Passo A. Preparação de *N*,*N*-dimetil-2-(5-(pirimidin-2-il)-1*H*-indol-1-il)acetamida

[01078]O composto do título (135 mg, 96%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388 Passo A usando *N*,*N*-dimetil-2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-1-il)acetamida (248 mg, 0,75 mmol) e 2-bromopirimidina (80 mg, 0,50 mmol). LCMS: TR = 1,181 min, MS(ES) 281,1 (M+H).

Passo B. Preparação de 2-(3-iodo-5-(pirimidin-2-il)-1*H*-indol-1-il)-*N*,*N*-dimetilacetamida

[01079]O composto do título em bruto (150 mg) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388 Passo B usando *N*,*N*-dimetil-2-(5-(pirimidin-2-il)-1*H*-indol-1-il)acetamida (135 mg, 0,48 mmol). LCMS: TR = 1,384 min, MS(ES) 406,8 (M+H).

Passo C. Exemplo 637

[01080]O composto do título (16 mg, 36%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,06 mmol) e 2-(3-iodo-5-(pirimidin-2-il)-1*H*-indol-1-il)-*N*,*N*-dimetilacetamida (45 mg, 0,11 mmol). LCMS: TR = 2,123 min, MS(ES) 816,9 (M+H).

Exemplo 638

(*R*)-2-(3-(7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-(1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-1-il)-*N*,*N*-dimetilacetamida

Passo A. Preparação de *N*,*N*-dimetil-2-(5-(1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,4-triazol-

3-il)-1*H*-indol-1-il)acetamida

[01081]O composto do título (66 mg, 49%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388 Passo A usando *N*,*N*-dimetil-2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-1-il)acetamida (185 mg, 0,56 mmol) e 2-((3-bromo-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)piridina (90 mg, 0,38 mmol). LCMS: TR = 0,167 min, MS(ES) 361,0 (M+H).

Passo B. Preparação de 2-(3-iodo-5-(1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-1-il)-*N*,*N*-dimetilacetamida

[01082]O composto do título em bruto (100 mg) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388 Passo B usando *N*,*N*-dimetil-2-(5-(1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-1-il)acetamida (66 mg, 0,18 mmol). LCMS: TR = 0,199 min, MS(ES) 486,9 (M+H).

Passo C. Exemplo 638

[01083]O composto do título (14 mg, 27%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,06 mmol) e 2-(3-iodo-5-(1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-1-il)-*N*,*N*-dimetilacetamida (54 mg, 0,11 mmol). LCMS: TR = 1,943 min, MS(ES) 896,8 (M+H).

Exemplo 639

(*R*)-2-(3-(7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-(1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-1-il)-*N*,*N*-dimetilacetamida

Passo A. Preparação de *N*,*N*-dimetil-2-(5-(1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-1-il)acetamida

[01084]O composto do título (130 mg, 98%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388 Passo A usando *N*,*N*-dimetil-2-(5-(4,4,5,5-

tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-1-il)acetamida (175 mg, 0,53 mmol) e 2-((3-bromo-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-6-metilpiridina (90 mg, 0,36 mmol). LCMS: TR = 1,069 min, MS(ES) 375,0 (M+H).

Passo B. Preparação de 2-(3-iodo-5-(1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-1-il)-*N*,*N*-dimetilacetamida

[01085]O composto do título (100 mg, 58%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388 Passo B usando *N*,*N*-dimetil-2-(5-(1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-1-il)acetamida (130 mg, 0,35 mmol). LCMS: TR = 1,231 min, MS(ES) 500,8 (M+H).

Passo C. Exemplo 639

[01086]O composto do título (35 mg, 69%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,06 mmol) e 2-(3-iodo-5-(1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-1-il)-*N*,*N*-dimetilacetamida (56 mg, 0,11 mmol). LCMS: TR = 1,895 min, MS(ES) 910,9 (M+H).

Exemplo 640

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-5-carboxílico

Passo A. Preparação de 3-bromo-1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridino-5-carboxilato de metila

[01087]O composto do título (26 mg, 34%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral F usando 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridino-5-carboxilato de metila (49 mg, 0,28 mmol), NBS (51 mg, 0,28 mmol), e MeI (21 µL, 0,34 mmol). LCMS: TR = 1,083 min, MS(ES) 268,9 (M+H).

Passo B. Exemplo 640

[01088]O composto do título (12 mg, 34%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral C usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol) e 3-bromo-1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridino-5-carboxilato de metila (16 mg, 0,06 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,131 MS(ES) 710,8 (M+H).

Exemplo 641

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1-((4-(prop-1-en-2-il)piridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1-((4-(prop-1-en-2-il)piridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[01089]A uma solução de (*R*)-1-((4-bromopiridin-2-il)metil)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (110 mg, 0,12 mol) em (4:1) dioxano/água (1,5 mL) foi adicionado éster pinólico do ácido 2-isopropenilborônico (41 mg, 0,25 mmol) e $Pd(PPh_3)_4$ (14 mg, 0,01 mmol) e K_2CO_3 (34 mg, 0,25 mmol). A reação foi agitada sob Ar a 90°C por 5 h e de seguida esfriada até à t.a. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e água. A camada aquosa foi separada e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavada com salmoura, secas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de CH_2Cl_2/metanol = 0-3%) para dar o composto do título (75 mg, 71%). LCMS: TR = 1,41 min., MS(ES) 857 (M+H).

Passo B. Exemplo 641

[01090]O composto do título (63 mg, 75%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral D usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1-((4-(prop-1-en-2-il)piridin-2-il)metil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (75 mg, 0,09 mmol). LCMS: TR = 2,11 min., MS(ES) 843 (M+H).

Exemplo 642

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-2-(1-metil-5-(pirimidin-2-il)-1*H*-indol-3-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

[01091]O composto do título (40 mg, 96%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,06 mmol) e 3-iodo-1-metil-5-(pirimidin-2-il)-1*H*-indol (37 mg, 0,11 mmol). LCMS: TR = 2,301 min, MS(ES) 743,8 (M+H).

Exemplo 643

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-2-(5-(1,5-dimetil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1-metil-1*H*-indol-3-il)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 5-(1,5-dimetil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1-metil-1*H*-indol

[01092]O composto do título em bruto (150 mg) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388 Passo A usando 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (176 mg, 0,68 mmol) e 3-bromo-1,5-dimetil-1*H*-1,2,4-triazol (100 mg, 0,57 mmol). LCMS: TR = 1,153 min, MS(ES) 227,1 (M+H).

Passo B. Preparação de 5-(1,5-dimetil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-3-iodo-1-metil-1*H*-indol

[01093]O composto do título em bruto (190 mg) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388 Passo B usando 5-(1,5-dimetil-1*H*-1,2,4-

triazol-3-il)-1-metil-1*H*-indol (150 mg, 0,66 mmol). LCMS: TR = 1,189 min, MS(ES) 352,9 (M+H).

Passo C. Exemplo 643

[01094]O composto do título (28 mg, 66%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,06 mmol) e 5-(1,5-dimetil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-3-iodo-1-metil-1*H*-indol (39 mg, 0,11 mmol). LCMS: TR = 2,016 min, MS(ES) 762,9 (M+H).

Exemplo 644

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-5-metil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazino-2-carboxílico

[01095]O composto do título (22 mg, 62%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral C usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol) e 7-bromo-5-metil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazino-2-carboxilato de metila (16 mg, 0,06 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,200 MS(ES) 711,9 (M+H).

Exemplo 645

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-1-(3,4-difluorobenzil)-1H-indol-5-carboxílico

[01096]O composto do título (7 mg, 51%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral I usando (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (15 mg, 0,02 mmol) e 4-(bromometil)-1,2-difluorobenzeno (5 mg, 0,03 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento

Geral D. LCMS: TR = 2,109 min (Método B), MS(ES) 823,8 (M+H).

Exemplo 646

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-5-(1-(pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 2-(3-bromo-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)pirimidina

[01097]Cs_2CO_3 (4,40 g, 13,5 mmol), CuI (257 mg, 1,35 mmol) e 2-bromopirimidina (1,40 g, 8,79 mmol) foram adicionados a uma solução de 5-bromo-1*H*-1,2,4-triazol (1,00 g, 6,76 mmol) em DMF (13,5 mL). A mistura de reação foi agitada a 120 °C por 18 h sob Ar. A mistura de reação foi extinta com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica combinada foi lavada com água, seca e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-70%) para render o composto do título (340 mg, 22%). LCMS: TR = 0,194 min, MS(ES) 226,0 (M+H).

Passo B. Preparação de 1-metil-5-(1-(pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol

[01098]O composto do título (53 mg, 43%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388 Passo A usando 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (137 mg, 0,53 mmol) e 2-(3-bromo-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)pirimidina (100 mg, 0,44 mmol). LCMS: TR = 1,373 min, MS(ES) 227,0 (M+H).

Passo C. Preparação de 3-iodo-1-metil-5-(1-(pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol

[01099]O composto do título em bruto (35 mg) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388 Passo B usando 1-metil-5-(1-(pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol (53 mg, 0,19 mmol). LCMS: TR = 1,614 min, MS(ES) 402,9 (M+H).

Passo D. Exemplo 646

[01100]O composto do título (20 mg, 43%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,06 mmol) e 3-iodo-1-metil-5-(1-(pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol (34 mg, 0,08 mmol). LCMS: TR = 2,205 min, MS(ES) 812,8 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, $CDCl_3$) δ 9,25 (d, J = 5,0Hz, 1H), 8,82 (dd, J = 4,8,2,5Hz, 2H), 8,43 (m, 1H), 8,28–8,24 (m, 1H), 7,67 (dd, J = 8,6,2,7Hz1H), 7,43 (dd, J = 8,7,1,6Hz, 1H), 7,33–7,28 (m, 2H), 7,27–7,22 (m, 1H), 6,61 (m, 2H), 4,47–4,51 (m, 1H), 4,35–4,23 (m, 1H), 3,99 (t, J = 6,2Hz, 2H), 3,86 (m, 3H), 3,84 (m, 3H), 3,66 (t, J = 11,8Hz, 1H), 3,47–3,30 (m, 2H), 2,29 (m, 6H), 2,24–2,17 (m, 5H), 2,00 (m, 3H), 1,26–1,20 (m, 3H).

Exemplo 647

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-5-(1-(piridin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 1-metil-5-(1-(piridin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol

[01101]O composto do título (58 mg, 14%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 646 Passo A usando 1-metil-5-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol (300 mg, 1,51 mmol) e 2-bromopiridina (144 µL, 1,51 mmol). LCMS: TR = 2,205 min, MS(ES) 812,8 (M+H).

Passo B. Preparação de 3-iodo-1-metil-5-(1-(piridin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol

[01102]O composto do título (58 mg, 69%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388 Passo B usando 1-metil-5-(1-(piridin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol (58 mg, 0,21 mmol). LCMS: TR = 1,854 min, MS(ES) 401,8 (M+H).

Passo C. Exemplo 647

[01103]O composto do título (30 mg, rendimento de 67%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,06 mmol) e 3-iodo-1-metil-5-(1-(piridin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol (67 mg, 0,17 mmol). LCMS: TR = 2,357 min, MS(ES) 811,8 (M+H).

Exemplo 648

(*R*)-2-(5-([1,2,4]Triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)-1-metil-1*H*-indol-3-il)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 2-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina

[01104]O composto do título (60 mg, 96%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388 Passo A usando 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (78 mg, 0,30 mmol) e 2-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (50 mg, 0,25 mmol). LCMS: TR = 1,262 min, MS(ES) 249,1 (M+H).

Passo B. Preparação de 2-(3-iodo-1-metil-1*H*-indol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina

[01105]O composto do título em bruto (56 mg) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388 Passo B usando 2-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina (60 mg, 0,24 mmol). LCMS: TR = 1,605 min, MS(ES) 374,8 (M+H).

Passo C. Exemplo 648

[01106]O composto do título (40 mg, 92%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,06 mmol) e 2-(3-iodo-1-metil-1*H*-indol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina (52 mg, 0,14 mmol). LCMS: TR = 2,182 min, MS(ES) 784,9 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 8,89 (d, J = 7,0Hz, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,08 (d, J = 9,6Hz, 1H), 7,78 – 7,75 (m,

2H), 7,64 – 7,60 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,31 (d, J = 8,7Hz, 1H), 7,14 (t, J = 6,8Hz, 1H), 6,70 (m, 2H), 4,53 – 4,48 (m, 1H), 4,21 – 4,18 (m, 1H), 4,05 – 3,98 (m, 2H), 3,85 (m, 3H), 3,77 (d, J = 4,5Hz, 3H), 3,72 – 3,67 (m, 1H), 3,83 – 3,22 (m, 2H), 2,19 (m, 6H), 2,13 – 2,04 (m, 5H), 1,99 – 1,90 (m, 3H), 1,13 – 1,11 (m, 3H).

Exemplo 649

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-((4-metoxipiperidin-1-il)metil)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

[01107]O composto do título (5,1 mg, 46%, 3 passos) foi preparado seguindo os procedimentos descritos no Exemplo 628 usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-(hidroximetil)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (10 mg, 0,013 mmol) e 4-metoxipiperidina (20 µL, 18,6 mg, 0,16 mmol). LCMS: TR = 1,961, 1,988 min MS(ES) 838,9 (M+H).

Exemplo 650

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-((4-(2-metoxietoxi)piperidin-1-il)metil)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

[01108]O composto do título (6,5 mg, 57%, 3 passos) foi preparado seguindo os procedimentos descritos no Exemplo 628 usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-(hidroximetil)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (10 mg, 0,013 mmol) e 4-(2-metoxietoxi)piperidina (20 µL, ~20 mg, 0,13). LCMS: TR = 1,953, 2,012 min, MS(ES) 882,9 (M+H).

Exemplo 651

Ácido (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-1-metil-

1H-pirrolo[3,2-b]piridino-5-carboxílico

Passo A. Preparação de 3-bromo-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridino-5-carboxilato de metila

[01109]O composto do título (61 mg, 80%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral F usando 1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridino-5-carboxilato de metila (49 mg, 0,28 mmol), NBS (51 mg, 0,28 mmol), e MeI (53 µL, 0,85 mmol). LCMS: TR = 1,077 min, MS(ES) 268,9 (M+H).

Passo B. Exemplo 651

[01110]O composto do título (17 mg, 48%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral C usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol) e 3-bromo-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridino-5-carboxilato (16 mg, 0,06 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,051 MS(ES) 710,8 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 9,10 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,08 (d, J = 8,7Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,7Hz, 1H), 6,75 (m, 2H), 4,52-4,45 (m, 1H), 4,35-4,29 (m, 1H), 4,06-3,95 (m, 2H), 3,89 (m, 3H), 3,78-3,69 (m, 1H), 3,44-3,33 (m, 1H), 3,32-3,22 (m, 1H), 2,27 (m, 3H), 2,24 (m, 6H), 2,18 (m, 3H), 2,15-2,03 (m, 2H), 1,17 (d, J = 6,4Hz, 3H).

Exemplo 652

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-1-((4,6-dimetilpiridin-2-il)metil)-5-(2-metoxietoxi)-1H-indol-3-carboxílico

[01111]O composto do título (8,8 mg, 49%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral I a partir de (*R*)-5-(benziloxi)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-3-carboxilato de etila (17 mg, 0,02 mmol), cloridrato de 2-(clorometil)-4,6-dimetilpiridina (19 mg, 0,10 mmol) seguido pelo

procedimento de hidrogenização descrito no passo B exemplo 605. O material em bruto foi submetido ao Procedimento Geral H usando 1-bromo-2-metoxietano (8 µL, 0,08 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,965 min, MS(ES) 890,8 (M+H).

Exemplo 653

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-5-(pirimidin-5-il)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 1-metil-5-(pirimidin-5-il)-1*H*-indol

[01112]O composto do título (100 mg, 95%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388, Passo A usando 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (129 mg, 0,50 mmol) e 5-bromopirimidina (80 mg, 0,50 mmol). LCMS: TR = 1,391 min, MS(ES) 210,1 (M+H).

Passo B. Preparação de 3-iodo-1-metil-5-(pirimidin-5-il)-1*H*-indol

[01113]O composto do título (140 mg, 88%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388, Passo B usando 1-metil-5-(pirimidin-5-il)-1*H*-indol (100 mg, 0,48 mmol). LCMS: TR = 1,618 min, MS(ES) 335,8 (M+H).

Passo C. Exemplo 653

[01114]O composto do título (30 mg, 72%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,06 mmol) e 3-iodo-1-metil-5-(pirimidin-5-il)-1*H*-indol (22 mg, 0,07 mmol). LCMS: TR = 2,231 min, MS(ES) 745,9 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 9,13 (m, 2H), 9,11 (m, 1H), 7,88 (d, J = 6,0Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,5Hz, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,29 (d, J = 8,6Hz, 1H), 6,71 (m, 2H), 4,57 – 4,52 (m, 1H), 4,21 – 4,12 (m, 1H), 4,00 – 3,96 (m, 2H), 3,85 (m, 3H), 3,77 (d, J = 6,2Hz, 4H), 3,37 – 3,18 (m, 2H), 2,21 (m, 6H), 2,11 – 2,03 (m, 5H), 1,98 – 1,89 (m, 3H), 1,12 (d, J = 5,7Hz, 3H).

Exemplo 654

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-5-(2-metoxietoxi)-1-metil-1*H*-indol-3-carboxílico

[01115]O composto do título (6,3 mg, 40%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral I a partir de (*R*)-5-(benziloxi)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-3-carboxilato de etila (17 mg, 0,02 mmol), MeI (6 µL, 0,10 mmol) seguido pelo procedimento de hidrogenização descrito no passo B exemplo 605. O material em bruto foi submetido ao Procedimento Geral H usando 1-bromo-2-metoxietano (8 µL, 0,08 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,172 min, MS(ES) 785,8 (M+H).

Exemplo 655

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-2-(1-metil-5-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-3-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de (4*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-2-(1-metil-5-(1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-3-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

[01116]O composto do título em bruto (70 mg) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,06 mmol) e 3-iodo-1-metil-5-(1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol (28 mg, 0,14 mmol). LCMS: TR = 2,320 min, MS(ES) 816,8 (M+H).

Passo B. Exemplo 655

[01117]O composto do título (31 mg, 49%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 581, Passo C usando (4*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-

3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-2-(1-metil-5-(1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-3-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (70 mg, 0,09 mmol). LCMS: TR = 2,046 min, MS(ES) 732,9 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 9,08 (m, 1H), 8,31 (s l, 1H), 7,88 (t, J = 8,5Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,40 (d, J = 8,6Hz, 1H), 6,73 (m, 2H), 4,46 (dd, J = 13,1,3,5Hz, 1H), 3,99 (t, J = 5,7Hz, 5H), 3,83 (m, 6H), 3,71 – 3,60 (m, 2H), 3,39 – 3,22 (m, 2H), 2,28 (m, 3H), 2,23 (m, 6H), 2,18 (m, 3H), 2,12 – 2,05 (m, 2H), 1,13 (d, J = 6,5Hz, 3H).

Exemplo 656

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-5-(2-metoxietoxi)-1-(2-metoxietil)-1H-indol-3-carboxílico

Passo A. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-hidroxi-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-3-carboxilato de etila

[01118]O composto do título (15 mg, 94%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral I a partir de (*R*)-5-(benziloxi)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-3-carboxilato de etila (17 mg, 0,02 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (8 µL, 0,08 mmol) seguido pelo procedimento de hidrogenização descrito no passo B exemplo 605. LCMS: TR = 2,131 min, MS(ES) 799,7 (M+H).

Passo B. Exemplo 656

[01119]O composto do título (12 mg, 72%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral H a partir de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-

hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-hidroxi-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-3-carboxilato de etila (15 mg, 0,018 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (8 µL, 0,08 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,178 min, MS(ES) 829,8 (M+H).

Exemplo 657

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-(2-hidroxietil)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

Passo A. (*R*)-1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[01120]O composto do título (28 mg, 95%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (24 mg, 0,033 mmol) e (2-bromoetoxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (20 mg, 0,084 mmol). LCMS: TR = 2,199, 2,232 min (Método B), MS(ES) 883,9 (M+H).

Passo B. Exemplo 657

[01121]A uma solução de (*R*)-1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (28 mg, 0,032 mmol) em THF (3 mL) foi adicionado TBAF (1,0 M, 200 uL, 0,20 mmol) à t.a., e a mistura de reação foi agitada por 4 h. LiOH (10 mg, 0,42 mmol) foi adicionado à reação, seguido por MeOH (1 mL) e H_2O (1 mL). A reação foi aquecida até 35 °C e agitada por 18 h. A reação em bruto foi diluída com DCM/H_2O (20 mL, 1:1). As camadas foram separadas e extraídas com DCM. Os extratos orgânicos combinados foram secos e concentrados em vácuo. O produto de reação em bruto foi purificado

por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN desde 30-95% CH_3CN, 0,1% TFA para render o composto do título (12,9 mg, 47%). LCMS: TR = 2,196, 2,228 min, MS(ES) 755,8 (M+H).

Exemplo 658

Ácido (*R*)-8-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-6-metilquinolino-3-carboxílico

[01122]O composto do título (23 mg, 63%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol) e 8-bromo-6-metilquinolino-3-carboxilato de metila (16,8 mg, 0,06 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,232 MS(ES) 723,9 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 9,19 (dd, J = 4,6 & 1,9Hz, 1H), 8,98 (t, J = 1,6Hz, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,80-7,71 (m, 2H), 7,31 (d, J = 8,5Hz, 1H), 6,70 (m, 2H), 4,69-4,49 (m, 1H), 4,28-4,12 (m, 1H), 3,96 (t, J = 6,3Hz, 2H), 3,78 (m, 1,5H), 3,76 (m, 1,5H), 3,66-3,53 (m, 1H), 3,32-3,24 (m, 1H), 3,23-3,13 (m, 1H), 2,55 (m, 3H), 2,23 (m, 6H), 2,13 (m, 1,5H), 2,04 (m, 1,5H), 2,03-2,01 (m, 2H), 1,98 (m, 1,5H), 1,89 (m, 1,5H), 1,19 (d, J = 5,9Hz, 3H).

Exemplo 659

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 1-metil-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina

[01123]O composto do título (100 mg, 53%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 646 Passo A usando 1*H*-1,2,3-triazol (71,4 µL, 1,23 mmol) e 5-bromo-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina (200 mg, 0,95 mmol). LCMS: TR =

1,183 min, MS(ES) 200,1 (M+H).

Passo B. Preparação de 3-iodo-1-metil-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina

[01124]O composto do título (106 mg, 65%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388, Passo B usando 1-metil-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina (100 mg, 0,50 mmol). LCMS: TR = 1,512 min, MS(ES) 325,9 (M+H).

Passo C. Exemplo 659

[01125]O composto do título (38 mg, 93%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,06 mmol) e 3-iodo-1-metil-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina (27 mg, 0,08 mmol). LCMS: TR = 2,297 min, MS(ES) 735,9 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 8,74 (d, J = 8,3Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 8,9,2,4Hz, 1H), 8,07 (d, J = 7,4Hz, 1H), 7,96 – 7,94 (m, 2H), 7,75 (d, J = 8,3Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,6Hz, 1H), 6,73 (m, 2H), 4,42 – 4,34 (m, 1H), 4,27 – 4,22 (m, 2H), 4,03 – 3,97 (m, 2H), 3,93 (m, 3H), 3,78 (d, J = 8,6Hz, 3H), 3,37 – 3,21 (m, 2H), 2,23 (m, 6H), 2,12 – 2,03 (m, 5H), 1,97 – 1,88 (m, 3H), 1,16 (d, J = 5,7Hz, 3H).

Exemplo 660

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-5-metoxi-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-2-carboxílico

Passo A. (*R*)-5-(benziloxi)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil) -6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[01126]O composto do título (72 mg, 47%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-

(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (100 mg, 0,19 mmol) e 5-(benziloxi)-7-iodo-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (150 mg, 0,37 mmol). LCMS: TR = 1,834 min, MS(ES) 815,8 (M+H).

Passo B. (*R*)-5-(benziloxi)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil) -6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[01127]O composto do título (70 mg, 88%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral I usando (*R*)-5-(benziloxi)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (75 mg, 0,092 mmol) e 1-bromo-2-metoxietano (30 mg, 0,22 mmol). LCMS: TR = 1,932, 1,959 min (Método B), MS(ES) 873,8 (M+H).

Passo C. (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-hidroxi-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[01128]O composto do título (58 mg, 92%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 390 Passo D usando (*R*)-5-(benziloxi)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (70 mg, 0,12 mmol) e Pd/C (10% em peso, 20 mg, 0,019 mmol) por hidrogenação em MeOH (5 mL) por 16 h à t.a. LCMS: TR = 1,515, 1,550 min, MS(ES) 783,9 (M+H).

Passo D. Exemplo 660

[01129]O composto do título (9,4 mg, 47%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral H usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-hidroxi-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (20 mg, 0,026 mmol) e MeI (10 mg, 0,070 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS:

TR = 1,491 min, MS(ES) 783,9 (M+H).

Exemplo 661

Ácido (*R*)-8-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)quinolino-4-carboxílico

[01130]O composto do título (10 mg, 28%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol) e 8-bromoquinolino-4-carboxilato de metila (16 mg, 0,06 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS : T.R. = 2,184 MS(ES) 709,8 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 9,00 (t, J = 4,8Hz, 1H), 8,69 (d, J = 8,2Hz, 1H), 8,02-7,90 (m, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,80 (d, J = 8,2Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,5Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,5Hz, 1H), 6,70 (m, 2H), 4,69-4,45 (m, 1H), 4,31-4,10 (m, 1H), 3,95 (t, J = 6,6Hz, 2H), 3,77 (m, 1,5H), 3,75 (m, 1,5H), 3,68-3,50 (m, 1H), 3,37-3,22 (m, 1H), 3,21-3,08 (m, 1H), 2,23 (m, 6H), 2,13 (m, 1,5H), 2,04 (m, 1,5H), 2,03-2,00 (m, 2H), 1,98 (m, 1,5H), 1,89 (m, 1,5H), 1,19 (d, J = 5,7Hz, 3H).

Exemplo 662

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-5-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 1-metil-5-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-1*H*-indol

[01131]O composto do título (50 mg, 18%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 646, Passo A usando 1*H*-1,2,3-triazol (108 µL, 1,86 mmol) e de 5-bromo-1-metil-1*H*-indol (300 mg, 1,43 mmol). LCMS: TR = 1,516 min, MS(ES) 199,1 (M+H).

Passo B. Preparação de 3-iodo-1-metil-5-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-1*H*-indol

[01132]O composto do título (80 mg, 98%) foi preparado seguindo o

procedimento descrito no Exemplo 388 Passo B usando 1-metil-5-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-1*H*-indol (50 mg, 0,25 mmol). LCMS: TR = 1,830 min, MS(ES) 324,9 (M+H).

Passo C. Exemplo 662

[01133]O composto do título (31 mg, 75%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,06 mmol) e 3-iodo-1-metil-5-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-1*H*-indol (27 mg, 0,08 mmol). LCMS: TR = 2,345 min, MS(ES) 734,8 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 8,04 – 8,02 (m, 3H), 7,90 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,56 (d, J = 3,1Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,4Hz, 1H), 6,71 (m, 2H), 4,52 – 4,46 (m, 1H), 4,20 – 4,12 (m, 1H), 4,02 – 3,95 (m, 2H), 3,86 (m, 3H), 3,77 (d, J = 5,2Hz, 3H), 3,70 – 3,65 (m, 1H), 3,36 – 3,19 (m, 2H), 2,21 (m, 6H), 2,12 – 2,03 (m, 5H), 1,97 – 1,88 (m, 3H), 1,10 (d, J = 6,4Hz, 3H).

Exemplo 663

(*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetil-2-((4-metil-3-oxopiperazin-1-il)metil)pirimidin-5-il)-4-metil-2-(1-metil-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-3-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. (*R*)-6-(2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-3-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

[01134]O composto do título (96 mg, 74%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral C usando (*R*)-6-(2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (100 mg, 0,15 mmol) e 3-iodo-1-metil-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol (70 mg, 0,21 mmol). LCMS: TR = 1,616 min , MS(ES) 866,8 (M+H).

Passo B. (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(2-(hidroximetil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-2-(1-metil-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-

il)-1*H*-indol-3-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

[01135]O composto do título (80 mg, 93%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 390, Passo D usando (*R*)-6-(2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-3-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (96 mg, 0,11 mmol) e Pd/C (10% em peso, 15 mg, 0,014 mmol) por hidrogenação em MeOH (5 mL) com HCl (4,0 M em dioxanos, 0,5 mL) por 16 h à t.a. LCMS: TR = 1,155 min, MS(ES) 776,8 (M+H).

Passo C. Exemplo 663

[01136]O composto do título (8,4 mg, 37%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral J usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(2-(hidroximetil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-4-metil-2-(1-metil-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-3-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (20 mg, 0,026 mmol) e 1-metilpiperazin-2-ona (15 mg, 0,13 mmol). LCMS: TR = 0,962 min, MS(ES) 872,8 (M+H).

Exemplo 664

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-5-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 1-metil-5-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina

[01137]O composto do título (100 mg) foi isolado a partir do Exemplo 659 Passo A. LCMS: TR = 0,195 min, MS(ES) 200,1 (M+H).

Passo B. Preparação de 3-iodo-1-metil-5-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina

[01138]O composto do título em bruto (175 mg) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388, Passo B usando 1-metil-5-(2*H*-1,2,3-triazol-2-

il)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina (100 mg, 0,50 mmol). LCMS: TR = 1,272 min, MS(ES) 325,9 (M+H).

Passo C. Exemplo 664

[01139]O composto do título (23 mg, 56%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,06 mmol) e 3-iodo-1-metil-5-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina (27 mg, 0,08 mmol). LCMS: TR = 2,295 min, MS(ES) 735,9 (M+H).

Exemplo 665

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-5-metoxi-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-2-carboxílico

Passo A. (*R*)-5-(benziloxi)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[01140]O composto do título (49 mg, 86%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral I usando (*R*)-5-(benziloxi)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (53 mg, 0,065 mmol) e 1-bromo-2-metoxietano (25 mg, 0,18 mmol). LCMS: TR = 1,829, 1,858 min (Método B), MS(ES) 875,8 (M+H).

Passo B. (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-hidroxi-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[01141]O composto do título (43 mg, 98%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 390, Passo D usando (*R*)-5-(benziloxi)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-

3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (49 mg, 0,056 mmol) e Pd/C (10% em peso, 10 mg, 0,0093 mmol) por hidrogenação em MeOH (5 mL) com HCl (4,0 M em dioxanos, 0,5 mL) por 16 h à t.a. LCMS: TR = 1,461, 1,485 min, MS(ES) 785,8 (M+H).

Passo C. Exemplo 665

[01142]O composto do título (7,8 mg, 39%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral H usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-hidroxi-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (20 mg, 0,025 mmol) e MeI (10 mg, 0,070 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,262 min, MS(ES) 785,8 (M+H).

Exemplo 666

Ácido (R)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)quinolino-2-carboxílico

[01143]O composto do título (17 mg, 48%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol) e 7-bromoquinolino-2-carboxilato de metila (16 mg, 0,06 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS : T.R. = 2,223. MS(ES) 709,9 (M+H).

Exemplo 667

(*R*)-2-((5-carboxi-3-((*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-1-il)metil)-1,1-dimetilpirrolidin-1-io

[01144]O composto do título (3,6 mg, 29%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral I usando 3-((*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-

metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-(((*R*)-pirrolidin-2-il)metil)-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (10 mg, 0,013 mmol) e MeI (4 µL, 0,056 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,913 min, MS(ES) 808,9 (M+H).

Exemplo 668

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 1-metil-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-1*H*-indol

[01145]O composto do título (75 mg, 27%) foi isolado a partir do Exemplo 662 Passo A. LCMS: TR = 1,335 min, MS(ES) 199,2 (M+H).

Passo B. Preparação de 3-iodo-1-metil-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-1*H*-indol

[01146]O composto do título (60 mg, 54%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388, Passo B usando 1-metil-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-1*H*-indol (75 mg, 0,38 mmol). LCMS: TR = 1,509 min, MS(ES) 324,9 (M+H).

Passo C. Exemplo 668

[01147]O composto do título (35 mg, 86%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,06 mmol) e 3-iodo-1-metil-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-1*H*-indol (27 mg, 0,08 mmol). LCMS: TR = 2,212 min, MS(ES) 734,8 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 8,73 (m, 1H), 7,92 – 7,90 (m, 2H), 7,75 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,29 (d, J = 8,5Hz, 1H), 6,72 (m, 2H), 4,55 – 4,50 (m, 1H), 4,20 – 4,12 (m, 1H), 4,00 – 3,95 (m, 2H), 3,87 (m, 3H), 3,77 (d, J = 5,3Hz, 3H), 3,71 – 3,63 (m, 1H), 3,35 – 3,18 (m, 2H), 2,22 (m, 6H), 2,11 – 2,02 (m, 5H), 1,97 – 1,88 (m, 3H), 1,10 (d, J = 6,5Hz, 3H).

Exemplo 669

Ácido (*R*)-4-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-

(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)quinolino-2-carboxílico

[01148]O composto do título (28 mg, 79%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (27 mg, 0,05 mmol) e 4-bromoquinolino-2-carboxilato de metila (16 mg, 0,06 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,489 min (Método B), MS(ES) 709,9 (M+H).

Exemplo 670

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-5-(1-(4-metilpirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 2-(3-bromo-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-4-metilpirimidina

[01149]O composto do título (234 mg, 28%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 646, Passo A usando 2-bromometilpirimidina (775 mg, 4,48 mmol) e 5-bromo-1*H*-1,2,4-triazol (510 mg, 3,45 mmol). LCMS: TR = 1,125 min, MS(ES) 240,0 (M+H).

Passo B. Preparação de 1-metil-5-(1-(4-metilpirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol

[01150]O composto do título (100 mg, 69%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388, Passo A usando 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (192 mg, 0,75 mmol) e 2-(3-bromo-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-4-metilpirimidina (120 mg, 0,50 mmol). LCMS: TR = 1,409 min, MS(ES) 291,1 (M+H).

Passo C. Preparação de 3-iodo-1-metil-5-(1-(4-metilpirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol

[01151]O composto do título (135 mg, 94%) foi preparado seguindo o

procedimento descrito no Exemplo 388, Passo B usando 1-metil-5-(1-(4-metilpirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol (100 mg, 0,34 mmol). LCMS: TR = 1,709 min, MS(ES) 416,8 (M+H).

Passo D. Exemplo 670

[01152]O composto do título (36 mg, 78%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,06 mmol) e 3-iodo-1-metil-5-(1-(4-metilpirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol (35 mg, 0,08 mmol). LCMS: TR = 2,294 min, MS(ES) 826,8 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 9,39 (d, J = 3,4Hz, 1H), 8,76 (d, J = 5,1Hz, 1H), 8,23 (d, J = 4,3Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,7Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,7Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,7Hz, 1H), 7,51 (d, J = 3,0Hz, 1H), 7,45 (d, J = 4,9Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,7Hz, 1H), 6,70 (m, 2H), 4,53 – 4,47 (m, 1H), 4,21 – 4,15 (m, 1H), 4,00 – 3,97 (m, 2H), 3,85 (m, 3H), 3,77 (d, J = 4,7Hz, 3H), 3,73 – 3,67 (m, 1H), 3,39 – 3,20 (m, 2H), 2,58 (m, 3H), 2,12 – 2,04 (m, 5H), 1,98 – 1,89 (m, 3H), 1,13 – 1,11 (m, 3H).

Exemplo 671

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-5-(2-(dimetilamino)etoxi)-1-(2-metoxietil)-1H-indol-3-carboxílico

[01153]O composto do título (3,7 mg, 22%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral H usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-hidroxi-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-3-carboxilato de etila (17 mg, 0,02 mmol) e bromidrato de 2-bromo-*N*,*N*-dimetiletan-1-amina (9,3 mg, 0,04 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,969 min, MS(ES) 842,9 (M+H).

Exemplo 672

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-5-metoxi-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-3-carboxílico

[01154]O composto do título (6 mg, 38%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 673 a partir de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-hidroxi-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-3-carboxilato de etila (17 mg, 0,02 mmol), MeI (6 µL, 0,08 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. O composto do título foi isolado como o segundo isômero eluído a partir da purificação por HPLC de fase inversa. LCMS: TR = 2,239 min, MS(ES) 785,8 (M+H).

Exemplo 673

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-5-metoxi-1-(2-metoxietil)-1H-indol-3-carboxílico

[01155]O composto do título (5 mg, 32%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral H a partir de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-hidroxi-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-3-carboxilato de etila (17 mg, 0,02 mmol), iodeto de metila (6 µL, 0,08 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. O composto do título foi isolado como o primeiro isômero eluído a partir da purificação por HPLC de fase inversa. LCMS: TR = 2,206 min, MS(ES) 785,8 (M+H).

Exemplo 674

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-2-(5-(5-(metoximetil)-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1-metil-1*H*-indol-3-il)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 5-(5-(metoximetil)-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1-metil-1*H*-indol

[01156]O composto do título (15 mg, 17%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388, Passo A usando 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (105 mg, 0,41 mmol) e 3-bromo-5-(metoximetil)-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol (70 mg, 0,34 mmol). LCMS: TR = 1,363 min, MS(ES) 257,1 (M+H).

Passo B. Preparação de 3-iodo-5-(5-(metoximetil)-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1-metil-1*H*-indol

[01157]O composto do título (22 mg, quant.) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388 Passo B usando 5-(5-(metoximetil)-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1-metil-1*H*-indol (15 mg, 0,06 mmol). LCMS: TR = 1,517 min, MS(ES) 382,9 (M+H).

Passo C. Exemplo 674

[01158]O composto do título (27 mg, 61%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,06 mmol) e 3-iodo-5-(5-(metoximetil)-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1-metil-1*H*-indol (22 mg, 0,06 mmol). LCMS: TR = 2,212 min, MS(ES) 792,9 (M+H).

Exemplo 675

(*R*)-2-(5-([1,2,4]Triazolo[4,3-*a*]piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indol-3-il)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 3-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina

[01159]O composto do título (83 mg, 95%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388, Passo A usando 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (109 mg, 0,42 mmol) e 3-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-

a]piridina (70 mg, 0,35 mmol). LCMS: TR = 0,210 min, MS(ES) 249,1 (M+H).

Passo B. Preparação de 3-(3-iodo-1-metil-1*H*-indol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina

[01160]O composto do título (75 mg, 60%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388, Passo B usando 3-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (83 mg, 0,33 mmol). LCMS: TR = 1,133 min, MS(ES) 374,8 (M+H).

Passo C. Exemplo 675

[01161]O composto do título (50 mg, 86%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (40 mg, 0,07 mmol) e 3-(3-iodo-1-metil-1*H*-indol-5-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina (36 mg, 0,10 mmol). LCMS: TR = 2,081 min, MS(ES) 784,9 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 8,62 – 8,57 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,92 – 7,87 (m, 1H), 7,75 (t, J = 8,6Hz, 2H), 7,68 (d, J = 8,6Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,9Hz, 1H), 7,57 – 7,51 (m, 1H), 7,28 (d, J = 8,5Hz, 1H), 7,11 – 7,06 (m, 1H), 6,69 (m, 2H), 4,53 – 4,49 (m, 1H), 4,19 – 4,10 (m, 1H), 4,00 – 3,95 (m, 2H), 3,90 (m, 3H), 3,77 – 3,70 (m, 4H), 3,33 – 3,20 (m, 2H), 2,20 (m, 6H), 2,10 – 2,01 (m, 5H), 1,96 – 1,87 (m, 3H), 1,08 (d, J = 6,3Hz, 3H).

Exemplo 676

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-(2-metoxietil)-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-1*H*-indol-3-carboxílico

[01162]O composto do título (11 mg, 61%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral H usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-hidroxi-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-3-carboxilato de etila (17 mg, 0,02 mmol) e 1-(2-bromoetil)-4-metilpiperazina di-bromidrato (15 mg, 0,04 mmol) seguido por

saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,887 min, MS(ES) 897,9 (M+H).

Exemplo 677

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-(2-metoxietil)-5-(metoximetil)-1*H*-indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de 7-bromo-5-formil-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila.

[01163]A uma solução de 7-bromo-5-formil-1*H*-indol-1,2-dicarboxilato 2-etílico de 1-(*terc*-butila) (67 mg, 0,17 mmol) em DCM (1 mL) foi adicionado TFA (129 µL, 194 mg, 1,7 mmol) e agitado à t.a. por 16 h. A reação foi extinta com NH_4Cl aq. sat. e extraída com DCM. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada. A uma solução do produto em bruto em DMF (1 mL) foi adicionado Cs_2CO_3 (366 mg, 1,08 mmol) e 1-bromo-2-metoxietano (78 µL, 114 mg, 0,82 mmol) e agitado a 40 °C por 16 h. A reação foi extinta com NH_4C e extraída com DCM. A camada orgânica combinada foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-60%) para render o composto do título (29 mg, 49%, 2 passos). LCMS: TR = 1,893 min, MS(ES) 353,9 (M+H).

Passo B. Preparação de 7-bromo-1-(2-metoxietil)-5-((metoximetoxi)metil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila.

[01164]O composto do título (30 mg, 68%, 2 passos) foi preparado depois da redução por $NaBH_4$ e proteção OH por procedimentos MOMCl descritos no Exemplo 544 Passo A usando 7-bromo-5-formil-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (29 mg, 0,082 mmol). LCMS: TR = 2,010 min, MS(ES) 399,9 (M+H).

Passo C. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-

hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-(hidroximetil)-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila.

[01165]O composto do título (8 mg, 24%, 2 passos) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 591 Passo C usando 7-bromo-1-(2-metoxietil)-5-((metoximetoxi)metil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (30 mg, 0,075 mmol) e (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (40 mg, 0,075 mmol).LCMS: TR = 1,574, 1,595, 1,643 min,(Método B) MS(ES) 813,9 (M+H).

Passo D. Exemplo 677.

[01166]O composto do título (2,2 mg, 27%, 2 passos) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 595 usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-(hidroximetil)-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (8 mg, 0,01 mmol) e MeI (3,0 mg, 0,021 mmol). LCMS: TR = 2,245, 2,272, 2,318 min, MS(ES) 799,9 (M+H).

Exemplo 678

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-(2-(2-metoxietoxi)etil)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

[01167]O composto do título (8 mg, 29%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (27 mg, 0,037 mmol) e 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano (30 mg, 0,16 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,517, 1,552 min, MS(ES) 813,9 (M+H).

Exemplo 679

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-5-(5-

metil-1*H*-tetrazol-1-il)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 1-metil-5-(5-metil-1*H*-tetrazol-1-il)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina

[01168]5-Metil-1*H*-tetrazol (60 mg, 0,71 mmol), CuI (68 mg, 0,36 mmol), K_2CO_3 (308 mg, 2,23 mmol), *trans*-*N*,*N*'-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (79 µL, 0,36 mmol) foram adicionados a uma solução de 5-bromo-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina (196 mg, 0,93 mmol) em DMF (1,4 mL). A mistura de reação foi agitada a 100 °C por 3 dias sob Ar. A mistura de reação foi filtrada através almofada de Celite. Água foi adicionada ao filtrado e foi extraído com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, secas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de DCM/MeOH = 0-2%) para render o composto do título (90 mg, 59%). LCMS: TR = 0,205 min, MS(ES) 215,1 (M+H).

Passo B. Preparação de 3-iodo-1-metil-5-(5-metil-1*H*-tetrazol-1-il)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina

[01169]O composto do título em bruto (90 mg) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388 Passo B usando 1-metil-5-(5-metil-2*H*-tetrazol-2-il)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina (90 mg, 0,42 mmol). LCMS: TR = 1,411 min, MS(ES) 340,9 (M+H).

Passo C. Exemplo 679

[01170]O composto do título (38 mg, 64%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (40 mg, 0,07 mmol) e 3-iodo-1-metil-5-(5-metil-1*H*-tetrazol-1-il)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina(38 mg, 0,11 mmol). LCMS: TR = 2,315 min, MS(ES) 750,9 (M+H).

Exemplo 680

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-

(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-(etil(metil)amino)-1-metil-1H-indol-2-carboxílico682

Passo A. Preparação de (*E*)-2-(2-(2-bromo-4-(*N*-metilacetamido)fenil)-2-metil-hidrazono)propanoato metila

[01171]A uma solução de (*E*)-2-(2-(4-acetamido-2-bromofenil)hidrazono)propanoato de metila (500 mg, 1,53 mmol) em DMF seco (2 mL) foi adicionado NaH (245 mg, 6,12 mmol) seguido por MeI (285 µL, 4,6 mmol) a 0 °C. A mistura de reação foi aquecida até à t.a. e agitada por 5 h. A reação foi extinta ao verter em salmoura e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi seca e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de DCM/MeOH = 0-5%) para render o composto do título (430 mg, 80%).^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,50 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,39 (m, 3H), 3,26 (m, 1H), 1,92 (m, 3H), 1,70 (m, 1H).

Passo B. Preparação de 7-bromo-1-metil-5-(N-metilacetamido)-1H-indol-2-carboxilato de metila

[01172]Uma solução de (*E*)-2-(2-(2-bromo-4-(*N*-metilacetamido)fenil)-2-metil-hidrazono)propanoato de metila (150 mg, 0,42 mmol) em ácido acético glaciar (8 mL) e PPA, 0,5 mL) foi aquecida a 90 °C por 1 h. A mistura de reação foi concentrada, e o resíduo foi diluído com água. A mistura foi extraída com EtOAc, e a camada orgânica foi concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-30%) para render o composto do título (100 mg, 70%). ^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ 7,70 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 4,38 (m, 3H), 3,87 (m, 3H), 3,15 (m, 3H), 1,76 (s.3H).

Passo C. Preparação de 7-bromo-1-metil-5-(metilamino)-1H-indol-2-carboxilato de metila

[01173]A uma solução de 7-bromo-1-metil-5-(N-metilacetamido)-1H-indol-2-

carboxilato de metila (100 mg, 0,30mmol) em dioxano (2 mL) foi adicionado HCl (2 mL, 4M em dioxano). A mistura de reação foi agitada a 55 °C por 3 h e de seguida foi concentrada para render o composto do título (83 mg, 95%), o qual foi usado no passo seguinte sem purificação adicional. MS(ES) 297/299 (M+H).

Passo D. Preparação de 7-bromo-5-(etil(metil)amino)-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de metila

[01174]A uma solução de 7-bromo-1-metil-5-(metilamino)-1H-indol-2-carboxilato de metila (40 mg, 0,134 mmol) em DCE (2 mL) foi adicionado acetaldeído (0,2 mmol) e agitado por 30 min à t.a. $NaBH(OAc)_3$ (0,27 mmol) foi adicionado à mistura de reação e agitado à t.a. por 3 h. A mistura de reação foi removida e concentrada em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-10%) para render o composto do título. MS(ES) 325,3/327,3 (M+H).

Passo E. Exemplo 680

[01175]O composto do título (28%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2*H*)-ona e 7-bromo-5-(etil(metil)amino)-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de metila seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. MS(ES) 769,2 (M+H).

Exemplo 681

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 3-iodo-1-metil-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1*H*-indol

[01176]O composto do título em bruto (43 mg) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388 Passo B usando 1-metil-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1*H*-indol (31 mg, 0,16 mmol). LCMS: TR = 1,469 min, MS(ES) 324,9 (M+H).

Passo B. Exemplo 681

[01177]O composto do título (30 mg, 73%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,06 mmol) e 3-iodo-1-metil-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1*H*-indol(23 mg, 0,07 mmol). LCMS: TR = 2,263 min, MS(ES) 734,8 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 9,18 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,86 (d, J = 4,8Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,29 (d, J = 8,4Hz, 1H), 6,71 (m, 2H), 4,54 – 4,48 (m, 1H), 4,21 – 4,12 (m, 1H), 4,00 – 3,95 (m, 2H), 3,86 (m, 3H), 3,77 (d, J = 5,3Hz, 3H), 3,70 – 3,63 (m, 1H), 3,36 – 3,18 (m, 2H), 2,22 (m, 6H), 2,12 – 2,03 (m, 5H), 1,97 – 1,88 (m, 3H), 1,10 (d, J = 6,4Hz, 3H).

Exemplo 682

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-5-((2-metoxietil)(metil)amino)-1-metil-1H-indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de 7-bromo-5-((2-metoxietil)(metil)amino)-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de metila

[01178]O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 680 Passo D usando 7-bromo-1-metil-5-(metilamino)-1H-indol-2-carboxilato de metila e 2-metoxiacetaldeído. MS(ES) 355,3/357,3 (M+H).

Passo E. Exemplo 682

[01179]O composto do título (36%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2*H*)-ona e 7-bromo-5-((2-metoxietil)(metil)amino)-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de metila seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. ^{1}H-RMN (MeOH-d_4) δ 8,02 (m, 0,6H), 7,91 (m, 0,4H), 7,80 (m, 1H, J = 12Hz), 7,58 (m, 0,4), 749 (m, 1H, J = 12Hz),

7,35-7,32 (dois s, 2H), 6,63 e 6,61 (dois s, total 2H), 4,46-4,23 (m, 1H), 4,23 e 4,22 (dois s, total 1H), 4,09 (dois s, total 2H), 4,00 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,76-3,61 (m, 6H), 3,40 (dois s, total 3H), 2,67 (dois m, 6H), 2,25 (m, 6H), 2,18-2,15 (dois s, total 3H), 2,02 (m, 2H), 2,00 (dois s, total 3H), 1,31 (m, 2H, J = 8Hz), 1,19 (m, 1H, J = 8Hz); MS(ES) 799,2 (M+H)

Exemplo 683

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-5-(dimetilamino)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de 7-bromo-5-(dimetilamino)-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de metila

[01180]O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 680 Passo D usando 7-bromo-1-metil-5-(metilamino)-1H-indol-2-carboxilato de metila e formaldeído. MS(ES) 311,3/313,3 (M+H).

Passo E. Exemplo 683

[01181]O composto do título (23%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2*H*)-ona e 7-bromo-5-(dimetilamino)-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de metila seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. MS(ES) 755,3 (M+H).

Exemplo 684

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-5-(5-metil-2*H*-tetrazol-2-il)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

[01182]O composto do título (11 mg, rendimento de 19%) foi obtido em conjunto com o Exemplo 679 a partir do Passo C. LCMS: TR = 2,380 min, MS(ES) 772,8 (M+Na).

Exemplo 685

(*R*)-6-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-8-metil-3,4-di-hidro-1*H*-[1,4]oxazino[4,3-*a*]indol-1-ona

[01183]O composto do título (25 mg, 43%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (75 mg, 0,10 mmol) e 1-bromo-2-(trifluorometoxi)etano (49 mg, 0,25 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,55 min, MS(ES) 738 (M+H).

Exemplo 686

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-(3-metoxipropil)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

[01184]O composto do título (25 mg, 43%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (75 mg, 0,10 mmol) e 1-bromo-3-metoxipropano (39 mg, 0,25 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,55 min, MS(ES) 784 (M+H).

Exemplo 687

(*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-5-(2H-tetrazol-5-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona

Passo A. Preparação de (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridino-5-carboxamida

[01185]O composto do título (13 mg, 93%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral E usando ácido (*R*)-3-(7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridino-5-carboxílico (14 mg, 0,02 mmol) e amônia (100 µL, 2M em metanol). LCMS: TR = 1,873 min, MS(ES) 711,8 (M+H).

Passo B. Preparação de (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridino-5-carbonitrila

[01186]A uma solução de (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridino-5-carboxamida (13 mg, 0,018 mmol) em DCM (1 mL) foram adicionados anidro trifluorometanossulfônico (7 µL, 0,04 mmol), trietilamina (6 µL, 0,04 mmol), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 h. Água (10 mL) foi adicionada à mistura e extraída em DCM. As camadas orgânicas foram secas e concentradas para render o composto do título (10 mg, 78%). LCMS: TR = 1,604 min (Método B), MS(ES) 693,90 (M+H).

Passo C. Exemplo 687

[01187]A uma solução de (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridino-5-carbonitrila (10 mg, 0,014 mmol) em DMF (1 mL) foram adicionados azido sódico (6,5 mg, 0,11 mmol), cloreto de amônio (5,5 mg, 0,11 mmol) e a mistura foi aquecida a 120 °C por 6 h. A mistura de reação foi extraída em DCM, seca e concentrada. O material em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN até 35-95% MeCN 0,1% TFA) para render o composto do título (7 mg, 68%). LCMS: TR = 1,342 min (Método B), MS(ES) 736,9 (M+H).

Exemplo 688

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-5-((tiazol-4-ilmetoxi)metil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[01188]O composto do título foi preparado (5,0 mg, 43%, 2 passos) seguindo os procedimentos descritos no Exemplo 607 usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-(hidroximetil)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (11 mg, 0,014 mmol) e cloridrato de 4-(clorometil)tiazol (5 mg, 0,021 mmol). LCMS: TR = 2,145, 2,172, 2,224 min, MS(ES) 838,8 (M+H).

Exemplo 689

Ácido (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-5-(2*H*-tetrazol-2-il)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 1-metil-5-(2*H*-tetrazol-2-il)-1*H*-indol

[01189]Tetrafluoroborato de 1-metil-1*H*-indol-5-diazónio (200 mg, 0,82 mmol) e $AgNO_3$ (208 mg, 1,22 mmol) foram suspensos em THF (4 mL) sob Ar e esfriados a -78 °C. Et_3N (171 µL, 1,22 mmol) foi adicionado gota a gota e agitado por 10 min de seguida $TMSCHN_2$ (408 µL, 0,98 mmol) foi adicionado lentamente. A mistura foi agitada 1 h a -78°C e aquecida até à t.a. Uma solução de CsF (124 mg, 0,82 mmol) em MeOH (0,5 mL) foi adicionada e a mistura foi agitada 1,5 h à t.a. EtOAc e salmoura foram adicionados e a fase orgânica foi separada, seca e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-30%) para render o composto do título (50mg, 30%). LCMS: TR = 1,493 min, MS(ES) 200,1 (M+H).

Passo B. Preparação de 3-iodo-1-metil-5-(2*H*-tetrazol-2-il)-1*H*-indol

[01190]O composto do título em bruto (45 mg) foi preparado seguindo o

procedimento descrito no Exemplo 388 Passo B usando 1-metil-5-(2*H*-tetrazol-2-il)-1*H*-indol (50 mg, 0,25 mmol). LCMS: TR = 1,752 min, MS(ES) 325,9 (M+H).

Passo C. Exemplo 689

[01191]O composto do título (35 mg, 86%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,06 mmol) e 3-iodo-1-metil-5-(2*H*-tetrazol-2-il)-1*H*-indol (24 mg, 0,07 mmol). LCMS: TR = 2,279 min, MS(ES) 735,9 (M+H).

Exemplo 690

Ácido 3-((*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-1-(((*S*)-1-metilpirrolidin-2-il)metil)-1H-indol-5-carboxílico

Passo A. Preparação de (*S*)-2-(((metilsulfonil)oxi)metil)pirrolidino-1-carboxilato de *terc*-butila

[01192]A uma solução de (*S*)-2-(hidroximetil)pirrolidino-1-carboxilato de *terc*-butila (201 mg, 1,0 mmol) em DCM (6 mL) foi adicionado Et_3N (279 µL, 2,0 mmol) seguido por MsCl (117 µL, 1,5 mmol). A mistura foi agitada à t.a. por 2 h. A mistura de reação foi extinta com água e extraída com DCM. A camada orgânica foi seca, concentrada e purificada por cromatografia flash (Combi-flash Rf, Hex 100%) para render o composto do título (166 mg, 59%). LCMS T.R = 1,589 min, MS(ES) 224,1 (M+H-56).

Passo B. Preparação de 1-(((*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)metil)-3-((*S*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-5-carboxilato de metila

[01193]O composto do título (12 mg, 96%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral I usando (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-

1*H*-indol-5-carboxilato de metila (15 mg, 0,02 mmol) e (*S*)-2-(((metilsulfonil)oxi)metil)pirrolidino-1-carboxilato *terc*-butílico de metila (8 mg, 0,03 mmol). LCMS: TR = 1,864 min (Método B), MS(ES) 894,90 (M+H).

Passo C. Preparação de 3-((*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-(((*S*)-pirrolidin-2-il)metil)-1*H*-indol-5-carboxilato de metila

[01194]A uma solução de 1-(((*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)metil)-3-((*S*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (12 mg, 0,013 mmol) em DCM (1 mL) foi adicionado TFA (200 µL, 2,61 mmol), e a mistura foi agitada à t.a. por 3 h. A mistura de reação foi lavada com solução aq. de $NaHCO_3$ sat. (3 mL) e extraída com DCM. A camada orgânica foi seca, concentrada e purificada por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-100%) para render o composto do título (10 mg, 90%). LCMS T.R. = 1,892 min, MS(ES) 794,8 (M+H).

Passo D. Exemplo 690

[01195]A uma solução de 3-((*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-(((*S*)-pirrolidin-2-il)metil)-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (10 mg, 0,012 mmol) em DCM (0,5 mL) foram adicionados Et_3N (4 µL, 0,028 mmol) e formaldeído (1 mg, 0,028 mmol). A mistura foi agitada à t.a. por 10 min e de seguida lavada com água (3 mL) e extraída com DCM. A camada orgânica foi seca, concentrada e saponificada usando o Procedimento Geral D para render o composto do título (7,7 mg, 69%). LCMS: TR = 1,918 MS(ES) 794,9 (M+H).

Exemplo 691

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-

(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-(metoximetil)-1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de 7-bromo-5-((metoximetoxi)metil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila.

[01196]O composto do título (52 mg, 47%, 2 passos) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 544 Passo A usando 7-bromo-5-formil-1*H*-indol-1,2-dicarboxilato 2-etílico de 1-(*terc*-butila (127 mg, 0,32 mmol). LCMS: TR = 1,796 min, MS(ES) 341,9 (M+H).

Passo B. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-((metoximetoxi)metil)-1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila.

[01197]O composto do título (10 mg, 13%, 2 passos) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando 7-bromo-5-((metoximetoxi)metil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (30 mg, 0,088 mmol) e (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (47 mg, 0,088 mmol) seguido por alquilação NH usando o Procedimento geral I com 2-(bromometil)piridina HBr (19 mg, 0,075 mmol) substituindo Cs_2CO_3 por K_2CO_3 (31 mg, 0,225 mmol). LCMS: TR = 2,277, 2,333 min, MS(ES) 890,9 (M+H).

Passo C. Exemplo 691.

[01198]A uma solução de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-((metoximetoxi)metil)-1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (9 mg, 0,041 mmol) em THF (0,25 mL) e MeOH (0,15 mL) foi adicionado HCl conc. (0,02 mL). Depois de agitar à t.a. por 16 h, a reação foi extinta com solução de $NaHCO_3$ aq. sat. e extraída com DCM. A camada orgânica combinada

foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O resíduo foi dissolvido em DMF (0,5 mL), e NaH (3,0 mg, 0,061 mmol) foi adicionado a 0 °C. Depois de agitar a 0 °C por 5 min, MeI (3,8 µL, 8,7 mg, 0,061 mmol) foi adicionado, de seguida aquecido até à t.a. e agitado por 4 h. A reação foi extinta com NH_4Cl aq. sat. e extraída com DCM. A camada orgânica combinada foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada. Saponificação subsequente seguindo o procedimento geral D proporcionou o composto do título (6,5 mg, 30%, 2 passos). LCMS: TR = 2,035, 2,057 min, MS(ES) 832,8 (M+H).

Exemplo 692

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-5-((oxetan-3-ilmetoxi)metil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[01199]O composto do título foi preparado (4,0 mg, 33%, 2 passos) seguindo os procedimentos descritos no Exemplo 607 usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-(hidroximetil)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (11 mg, 0,014 mmol) e 3-(clorometil)oxetano (5 mg, 0,021 mmol). LCMS: TR = 2,129, 2,157, 2,207 min, MS(ES) 811,9 (M+H).^{1}H RMN (600Mhz, DMSO-d_6) δ 7,76 – 7,75 (m, 1H), 7,67 – 7,63 (m, 0,6H), 7,63 – 7,59 (m, 0,4H), 7,33 – 7,26 (m, 2,3H), 7,09 – 7,05 (m, 0,7H), 6,71 (m, 1,2H), 6,68 (m, 0,8H), 4,71 – 4,63 (m, 0,6H), 4,62 – 4,56 (m, 1,2H), 4,55 – 4,47 (m, 1,2H), 4,45 – 4,40 (m, 0,6H), 4,39 – 4,33 (m, 1H), 4,29 (dt, J = 6,0,3,0Hz, 1,2H), 4,26 – 4,20 (m, 1H), 4,19 – 4,13 (m, 0,6H), 4,07 – 4,03 (m, 1H), 3,98 – 3,95 (m, 1,6H), 3,94 (m, 2H), 3,79 – 3,77 (m, 1,2H), 3,75 (m, 0,6H), 3,74 – 3,72 (m, 0,4H), 3,72 – 3,66 (m, 0,6H), 3,65 – 3,63 (m, 1H), 3,45 – 3,37 (m, 1,6H), 3,36 – 3,28 (m, 1H), 3,27 – 3,22 (m, 0,6H), 3,21 – 3,14 (m, 1H), 2,25 – 2,19 (m, 6,5H), 2,14 – 2,10 (m, 1,8H), 2,06 – 2,01 (m, 3,2H), 2,00 – 1,99 (m, 0,7H), 1,98 – 1,96 (m, 1H), 1,92 – 1,90 (m, 0,7H), 1,89 (m, 1,3H), 1,19 – 1,15 (m, 2,2H), 1,06 (d, J = 6,6Hz, 1,1H).

Exemplo 693

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-5-((2-morfolinoetoxi)metil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[01200]O composto do título foi preparado (4,0 mg, 35%, 2 passos) seguindo os procedimentos descritos na síntese do exemplo 607 usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-(hidroximetil)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (11 mg, 0,014 mmol) e 4-(2-cloroetil)morfolina HCl (3,8 mg, 0,021 mmol). LCMS: TR = 1,960, 1,989 min, MS(ES) 854,9 (M+H).

Exemplo 694

Ácido 3-((*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-1-(((R)-1-metilpirrolidin-2-il)metil)-1H-indol-5-carboxílico

Passo A. Preparação de (*R*)-2-(((metilsulfonil)oxi)metil)pirrolidino-1-carboxilato de *terc*-butila

[01201]O composto do título (174 mg, 62%) foi preparado de acordo com o método descrito no Exemplo 690, Passo A usando (*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidino-1-carboxilato de *terc*-butila (201 mg, 1,0 mmol). LCMS T.R. = 1,522 min, MS(ES) 224,1 (M+H-56).

Passo B. Exemplo 694

[01202]O composto do título (6 mg, 54%) foi preparado de acordo com os passos B-D no Exemplo 690 usando (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (10 mg, 0,014 mmol) e (*R*)-2-(((metilsulfonil)oxi)metil)pirrolidino-1-carboxilato de *terc*-butila (8 mg, 0,028 mmol). LCMS: TR = 1,911 min, MS(ES) 794,9 (M+H).

Exemplo 695

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-2-(5-(8-(metoximetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)-1-metil-1*H*-indol-3-il)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 2-bromo-8-(bromometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina

[01203]AIBN (23 mg, 0,14 mmol) e NBS (92 mg, 0,52 mmol) foram adicionados a uma solução de 2-bromo-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina (100 mg, 0,47 mmol) em CCl_4 (5 mL). A mistura de reação foi agitada a 85 °C sob Ar por 4 h e de seguida foi concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, DCM 100%) para render o composto do título (56 mg, 41%). LCMS: TR = 1,121 min, MS(ES) 289,7 (M+H).

Passo B. Preparação de 2-bromo-8-(metoximetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina

[01204]A mistura de MeOH (15,6 µL, 0,38 mmol) e NaH (9,3 mg, 0,38 mmol) em THF (2 mL) foi adicionada a uma solução de 2-bromo-8-(bromometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina (56 mg, 0,19 mmol) em THF (3 mL) a 0 °C. A mistura de reação foi agitada à t.a. por 30 min. A reação foi extinta com água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas e concentradas. O composto em bruto (50 mg) foi usado para o passo seguinte sem purificação adicional. LCMS: TR = 0,205 min, MS(ES) 241,9 (M+H).

Passo C. Preparação de 8-(metoximetil)-2-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina

[01205]O composto do título (60 mg, quant.) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388, Passo A usando 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (64 mg, 0,25 mmol) e 2-bromo-8-(metoximetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina (50 mg, 0,21 mmol). LCMS: TR = 1,531 min, MS(ES) 293,1 (M+H).

Passo D. Preparação de 2-(3-iodo-1-metil-1*H*-indol-5-il)-8-(metoximetil)-

[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina

[01206]O composto do título (61 mg, 71%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388 Passo B usando 8-(metoximetil)-2-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina (60 mg, 0,21 mmol). LCMS: TR = 1,778 min, MS(ES) 418,9 (M+H).

Passo E. Exemplo 695

[01207]O composto do título (40 mg, 86%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,06 mmol) e 2-(3-iodo-1-metil-1*H*-indol-5-il)-8-(metoximetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina (28 mg, 0,07 mmol). LCMS: TR = 2,290 min, MS(ES) 828,9 (M+H).

Exemplo 696

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-5-(5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 5-metil-2-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina

[01208]O composto do título (180 mg, 97%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388 Passo A usando 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (218 mg, 0,85 mmol) e 2-bromo-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina (150 mg, 0,71 mmol). LCMS: TR = 1,654 min, MS(ES) 263,1 (M+H).

Passo B. Preparação de 2-(3-iodo-1-metil-1*H*-indol-5-il)-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina

[01209]O composto do título (64 mg, 24%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388 Passo B usando 5-metil-2-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina (180 mg, 0,69 mmol). LCMS: TR = 1,679 min, MS(ES)

388,9 (M+H).

Passo C. Exemplo 696

[01210]O composto do título (40 mg, 90%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,06 mmol) e 2-(3-iodo-1-metil-1*H*-indol-5-il)-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina (26 mg, 0,07 mmol). LCMS: TR = 2,208 min, MS(ES) 798,9 (M+H).

Exemplo 697

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-2,5-dicarboxílico

Passo A. Preparação de ácido 3-bromo-4-hidrazinilbenzoico

[01211]A uma solução de 4-amino-3-bromo benzoato de metila (1,41 g, 6,52 mmol) foi adicionada uma solução de $NaNO_2$ (0,675 g, 9,78 mmol) em água (6,52 mL) à t.a. e agitada por 45 min. A mistura de reação foi esfriada até 0 °C e de seguida $SnCl_2$ (3,83 g, 20 mmol) em HCl con. (12,0 mL) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada por 3 h, diluída com água (30 mL). O precipitado foi filtrado e lavado com éter para render o composto do título (0,994 g, 66%) como um sólido branco. ^{1}H RMN: (400Mhz em MeOD) δ 8,23 (d, J = 2,0Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 8,4,2,0Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,4Hz, 1H); LCMS: TR = 0,135 min, MS(ES) 230,9 (M+H).

Passo B. Preparação de ácido (*E*)-3-bromo-4-(2-(1-metoxi-1-oxopropan-2-ilideno)hidrazinil)benzoico

[01212]A uma solução de ácido 3-bromo-4-hidrazinilbenzoico (1,14 g, 4,91 mmol) em EtOH (25 mL) foi adicionado piruvato de metila (0,54 mL, 5,89 mmol) a 0 °C e de seguida agitado por 20 min. O precipitado foi filtrado e lavado com éter para render o composto do título (1,05 g, 68%) como um sólido amarelo. ^{1}H RMN: (400Mhz em MeOD) δ 8,15 (d, J = 1,6Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,4,1,6Hz, 1H), 7,85 (s, NH), 7,65

(d, J = 8,4Hz, 1H), 3,90 (m, 3H), 2,23 (m, 3H); LCMS: TR = 0,884 min, MS(ES) 314,9 (M+H).

Passo C. Preparação de (*E*)-3-bromo-4-(2-(1-metoxi-1-oxopropan-2-ilideno) hidrazinil)benzoato de alila.

[01213]A uma solução de ácido (*E*)-3-bromo-4-(2-(1-metoxi-1-oxopropan-2-ilideno)hidrazinil) benzoico (0,4 g, 1,27 mmol) em DMF (6,4 mL) foi adicionado K_2CO_3 (0,70 g, 5,1 mmol), seguido por brometo de alila (0,55 mL, 6,37 mmol). A mistura de reação foi agitada por 3 h, diluída com EtOAc, e lavada com água. A camada orgânica combinada foi seca e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-30%) para render o composto do título (0,39 g, 87%). ^{1}H RMN: (400Mhz em $CDCl_3$) δ 12,5 (s, NH), 8,19 (d, J = 2,0Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,8,2,0Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,8Hz, 1H), 6,09-5,97 (m, 1H), 5,43-5,37 (m, 1H), 5,31-5,27 (m, 1H), 4,80 (dt, J = 5,6,1,2Hz, 2H), 3,88 (m, 3H), 2,22 (m, 3H); LCMS: TR = 1,215 min, MS(ES) 355,12 (M+H).

Passo D. Preparação de (*E*)-3-bromo-4-(2-(1-metoxi-1-oxopropan-2-ilideno)-1-metil-hidrazinil)benzoato de alila

[01214]A uma solução de (*E*)-3-bromo-4-(2-(1-metoxi-1-oxopropan-2-ilideno)hidrazinil) benzoato de alila (132 mg, 0,372 mmol) em MeCN (3,0 mL)/DMF (1,0 mL) foi adicionado Cs_2CO_3 (182 mg, 0,56 mmol), seguido por MeI (69 mg, 0,484 mmol). A mistura de reação foi agitada por 3 h, diluída com EtOAc e lavada com água. A camada orgânica combinada foi seca e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-30%) para render o composto do título (134 mg, 97%). LCMS: TR = 1,167 min, MS(ES) 369,04 (M+H).

Passo E. Preparação de 7-bromo-1-metil-1H-indol-2, 5-dicarboxilato 2-metílico de 5-alila

[01215]Uma solução de (*E*)-3-bromo-4-(2-(1-metoxi-1-oxopropan-2-ilideno)-1-metil-hidrazinil)benzoato de alila (134 mg, 0,364 mmol) em AcOH (3 mL) foi aquecida

até 90 °C e PPA (0,3 mL) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada por 2 h a 90 °C de seguida o excesso de solvente orgânico foi removido em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-50%) para render o composto do título (30 mg, 25%).^{1}H RMN: (400Mhz em $CDCl_3$) δ 8,33 (d, J = 1,6Hz, 1H), 8,18 (d, J = 1,6Hz, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,10-6,01 (m, 1H), 5,42 (dd, J = 17,2,1,2Hz, 1H), 5,31 (dd, J = 10,4,1,2Hz, 1H), 4,83 (dt, J = 5,6,1,2Hz, 2H), 4,48 (m, 3H), 3,92 (m, 3H); LCMS: TR = 1,311 min, MS(ES) 352,02 (M+H).

Passo F. Exemplo 697

[01216]O composto do título foi preparado seguindo o Procedimento Geral C usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona e 7-bromo-1-metil-1H-indol-2, 5-dicarboxilato 2-metílico de 5-alila. ^{1}H RMN: (400Mhz em MeOD) δ 8,44 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,72 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,29 (d, J = 8,4Hz, 1H), 6,61 (m, 2H), 4,39-4,35 (m, 1H), 4,10 (m, 3H), 3,98-3,92 (m, 2H), 3,87 (m, 3H), 3,86-3,84 (m, 2H), 3,46-3,38 (m, 2H), 2,28 (m, 6H), 2,23 (m, 3H), 2,21-2,16 (m, 2H), 2,01 (m, 3H), 1,31 (d, J = 6,4Hz, 3H); LCMS: TR = 0,856 min, MS(ES) 756,23 (M+H).

Exemplo 698

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-5-(8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 8-metil-2-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina

[01217]O composto do título (180 mg, 97%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388 Passo A usando 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (218 mg, 0,85 mmol) e 2-bromo-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina (150 mg, 0,71 mmol). LCMS: TR = 1,404 min, MS(ES) 263,1 (M+H).

Passo B. Preparação de 2-(3-iodo-1-metil-1*H*-indol-5-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina

[01218]O composto do título (82 mg, 31%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388 Passo B usando 8-metil-2-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina (180 mg, 0,69 mmol). LCMS: TR = 1,702 min, MS(ES) 388,9 (M+H).

Passo C. Exemplo 698

[01219]O composto do título (34 mg, 76%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,06 mmol) e 2-(3-iodo-1-metil-1*H*-indol-5-il)-8-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina (26 mg, 0,07 mmol). LCMS: TR = 2,231 min, MS(ES) 798,9 (M+H).^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 8,71 (d, J = 6,8Hz, 1H), 8,30 (m, 1H), 7,10 (d, J = 8,7Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,7Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,42 (d, J = 7,2Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,5Hz, 1H), 7,04 (t, J = 7,2Hz, 1H), 6,69 (m, 2H), 4,54 – 4,48 (m, 1H), 4,22 – 4,15 (m, 1H), 3,99 (t, J = 6,6Hz, 2H), 3,85 (m, 3H), 3,78 – 3,67 (m, 4H), 3,41 – 3,21 (m, 2H), 2,55 (m, 3H), 2,18 (m, 6H), 2,12 – 2,04 (m, 5H), 1,99 – 1,90 (m, 3H), 1,12 (d, J = 6,3Hz, 3H).

Exemplo 699

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-2-(5-(8-((2-metoxietoxi)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)-1-metil-1*H*-indol-3-il)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridino-8-carbaldeído

[01220]*N*-óxido de 4-metilmorfolina (531 mg, 4,54 mmol) foi adicionado a uma solução de 2-bromo-8-(bromometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina (330 mg, 1,13 mmol) em THF (5 mL). A reação foi submetido a refluxo por 30 min. A reação foi extinta com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura,

seca e concentrada. O composto em bruto do título (250 mg) foi usado para o passo seguinte sem purificação adicional. LCMS: TR = 0,977 min, MS(ES) 226,0 (M+H).

Passo B. Preparação de (2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-8-il)metanol

[01221]NaH (140,5 mg, 3,63 mmol) foi adicionado a uma solução de 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridino-8-carbaldeído (410 mg, 1,81 mmol) em THF/MeOH (12 mL, 10:1) a 0 °C. A reação foi agitada por 10 min e de seguida submetida a refluxo por 30 min. A mistura de reação foi extinta com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca e concentrada. O composto do título em bruto (420 mg) foi usado para o passo seguinte sem purificação adicional. LCMS: TR = 0,974 min, MS(ES) 228,0 (M+H).

Passo C. Preparação de 2-bromo-8-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina

[01222]Cloreto de *terc*-butildimetilsilila (833 mg, 5,53 mmol), 4-DMAP (22,5 mg, 0,180 mmol) e Et_3N (770 µL, 5,53 mmol) foram adicionados a uma solução de (2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-8-il)metanol (420 mg, 1,84 mmol) em DCM (8 mL) a 0 °C. A reação foi agitada à t.a. por 20 h. A reação foi extinta com água e extraída com DCM. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-20%) para render o composto do título (270 mg, 43%). LCMS: TR = 2,099 min, MS(ES) 341,9 (M+H).

Passo D. Preparação de 8-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina

[01223]O composto do título (45 mg, 15%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388, Passo A usando 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (243 mg, 0,95 mmol) e 2-bromo-8-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina (270 mg, 0,79 mmol). LCMS: TR = 2,176 min, MS(ES) 393,1 (M+H).

Passo E. Preparação de 8-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(3-iodo-1-metil-1*H*-indol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina

[01224]O composto do título (58 mg, quant.) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388 Passo B usando 8-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina (45 mg, 0,11 mmol). LCMS: TR = 2,382 min, MS(ES) 518,8 (M+H).

Passo F. Preparação de (2-(3-iodo-1-metil-1*H*-indol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-8-il)metanol

[01225]O composto do título (50 mg, quant.) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 420 Passo C usando 8-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(3-iodo-1-metil-1*H*-indol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina (58 mg, 0,11 mmol). LCMS: TR = 1,558 min, MS(ES) 404,8 (M+H).

Passo G. Preparação de 2-(3-iodo-1-metil-1*H*-indol-5-il)-8-((2-metoxietoxi)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina

[01226]O composto do título em bruto (31 mg) foi preparado seguindo o Procedimento Geral G usando (2-(3-iodo-1-metil-1*H*-indol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-8-il)metanol (50 mg, 0,12 mmol) e éter metílico de 2-bromoetila (15,1 µL, 0,16 mmol). LCMS: TR = 1,763 min, MS(ES) 462,9 (M+H).

Passo H. Exemplo 699

[01227]O composto do título (19 mg, 46%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (25 mg, 0,06 mmol) e 2-(3-iodo-1-metil-1*H*-indol-5-il)-8-((2-metoxietoxi)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina (26 mg, 0,06 mmol). LCMS: TR = 2,248 min, MS(ES) 872,8 (M+H).

Exemplo 700

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-5-(1-(5-

metilpirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 2-(3-bromo-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-5-metilpirimidina

[01228]O composto do título (220 mg, 45%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 646, Passo A usando 2-bromo-5-metilpirimidina (421 mg, 2,43 mmol). LCMS: TR = 1,146 min, MS(ES) 240,0 (M+H).

Passo B. Preparação de 1-metil-5-(1-(5-metilpirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol

[01229]O composto do título (250 mg, 94%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388, Passo A usando 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (283 mg, 1,10 mmol) e 2-(3-bromo-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-5-metilpirimidina (220 mg, 0,92 mmol). LCMS: TR = 1,528 min, MS(ES) 291,1 (M+H).

Passo C. Preparação de 3-iodo-1-metil-5-(1-(5-metilpirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol

[01230]O composto do título (45 mg, rendimento de 13%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388, Passo B usando 1-metil-5-(1-(5-metilpirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol (250 mg, 0,86 mmol). LCMS: TR = 1,748 min, MS(ES) 416,8 (M+H).

Passo D. Exemplo 700

[01231]O composto do título (25 mg, 38%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (40 mg, 0,07 mmol) e 3-iodo-1-metil-5-(1-(5-metilpirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol (45 mg, 0,11 mmol). LCMS: TR = 2,269 min, MS(ES) 826,9 (M+H).

Exemplo 701

Ácido 3-((*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-

(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-1-(((*R*)-1-metilpirrolidin-3-il)metil)-1H-indol-5-carboxílico

Passo A. Preparação de (*R*)-3-(((metilsulfonil)oxi)metil)pirrolidino-1-carboxilato de *terc*-butila

[01232]O composto do título (121 mg, 43%) foi preparado de acordo com o método descrito no Exemplo 690, Passo A usando (*R*)-3-(hidroximetil)pirrolidino-1-carboxilato de *terc*-butila (201 mg, 1,0 mmol). LCMS: TR = 1,441 min (Método B), MS(ES) 224,1 (M+H-56).

Passo B. Exemplo 701

[01233]O composto do título (5,6 mg, 50%) foi preparado de acordo com os passos B-D no Exemplo 690 usando (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (10 mg, 0,014 mmol) e (*R*)-3-(((metilsulfonil)oxi)metil) pirrolidino-1-carboxilato de *terc*-butila (8 mg, 0,028 mmol). LCMS: TR = 2,004 min, MS(ES) 794,9 (M+H).

Exemplo 702

Ácido 3-((*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-1-(((*S*)-1-metilpirrolidin-3-il)metil)-1H-indol-5-carboxílico

Passo A. Preparação de (*S*)-3-(((metilsulfonil)oxi)metil)pirrolidino-1-carboxilato de *terc*-butila

[01234]O composto do título (178 mg, 64%) foi preparado de acordo com o método descrito no Exemplo 690, Passo A usando (*S*)-3-(hidroximetil)pirrolidino-1-carboxilato de *terc*-butila (201 mg, 1,0 mmol). LCMS: TR = 1,426 min, MS(ES) 224,1 (M+H-56).

Passo B. Exemplo 702

[01235]O composto do título (10 mg, 90%) foi preparado de acordo com os

passos B-D no Exemplo 690 usando (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (10 mg, 0,014 mmol) e (*S*)-3-(((metilsulfonil)oxi)metil) pirrolidino-1-carboxilato de *terc*-butila (8 mg, 0,028 mmol). LCMS: TR = 1,849 min, MS(ES) 792,9 (M+H).

Exemplo 703

(*R*)-3-(3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-1-metil-1H-indol-5-il)-4-metil-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

[01236]O composto do título (16,2 mg, 78%) foi preparado de acordo com o Procedimento Geral I usando (*R*)-3-(3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona (20 mg, 0,027 mmol) e MeI (6 µL, 0,08 mmol). LCMS: TR = 2,249 min, MS(ES) 765,8 (M+H).

Exemplo 704

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-2-(5-(1-(5-metoxipirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1-metil-1*H*-indol-3-il)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 2-(3-bromo-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-5-metoxipirimidina

[01237]O composto do título (310 mg, 83%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 646, Passo A usando 2-bromo-5-metoxipirimidina (460 mg, 2,43 mmol). LCMS: TR = 0,222 min, MS(ES) 255,9 (M+H).

Passo B. Preparação de 5-(1-(5-metoxipirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1-metil-1*H*-indol

[01238]O composto em bruto do título (400 mg) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388, Passo A usando 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (398 mg, 1,55 mmol) e 2-(3-bromo-1*H*-1,2,4-triazol-

1-il)-5-metoxipirimidina (310 mg, 1,29 mmol). LCMS: TR = 1,529 min, MS(ES) 307,0 (M+H).

Passo C. Preparação de 3-iodo-5-(1-(5-metoxipirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1-metil-1*H*-indol

[01239]O composto do título (260 mg, 46%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388, Passo B usando 5-(1-(5-metoxipirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1-metil-1*H*-indol (400 mg, 1,31 mmol). LCMS: TR = 1,741 min, MS(ES) 432,9 (M+H).

Passo D. Exemplo 704

[01240]O composto do título (29 mg, 62%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,06 mmol) e 3-iodo-5-(1-(5-metoxipirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1-metil-1*H*-indol (29 mg, 0,07 mmol). LCMS: TR = 2,176 min, MS(ES) 842,8 (M+H).

Exemplo 705

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(2,4,6-trimetilpirimidin-5-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[01241]O composto do título foi preparado seguindo o Procedimento Geral C usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(2,4,6-trimetilpirimidin-5-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona e ácido 7-iodo-4-metoxi-1*H*-indol-2-carboxílico seguida por instalação do grupo 2-metilpiridila usando o Procedimento Geral G, e saponificação usando o Procedimento Geral D. ^{1}H RMN: (400Mhz em MeOD) δ 8,47 (d, J = 4,4Hz, 1H), 8,06 (t, J = 7,2Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,56 (t, J = 6,8Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,0Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,4Hz, 1H), 6,65 (m, 2H), 6,10 (d, J = 18,4Hz, 1H), 5,95 (d, J = 18,4Hz, 1H), 4,03 (m, 3H), 3,89 (t, J = 6,4Hz, 2H), 3,86-3,69

(m, 2H), 3,48 (d, J = 13,2Hz, 1H), 3,15-3,06 (m, 1H), 2,89-2,79 (m, 1H), 2,75 (m, 3H), 2,35 (m, 3H), 2,31 (m, 6H), 2,18 (m, 3H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,21 (d, J = 6,8Hz, 3H); LCMS: TR = 0,850 min, MS(ES) 831,30 (M+H).ß

Exemplo 706

Ácido 3-((*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-1-(((*R*)-pirrolidin-3-il)metil)-1H-indol-5-carboxílico

[01242]O composto do título (3,4 mg, 31%) foi preparado de acordo com os passos B-C no Exemplo 690 usando (*R*)-3-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-5-carboxilato de metila (10 mg, 0,014 mmol) e (*R*)-3-(((metilsulfonil)oxi)metil)pirrolidino-1-carboxilato de *terc*-butila (8 mg, 0,028 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,963 min, MS(ES) 780,8 (M+H).

Exemplo 707

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-metil-5-(7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-2-il)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 7-metil-2-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina

[01243]O composto do título (200 mg, 95%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388, Passo A usando 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (247 mg, 0,96 mmol) e 2-bromo-7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina (170 mg, 0,80 mmol). LCMS: TR = 1,309 min, MS(ES) 263,1 (M+H).

Passo B. Preparação de 2-(3-iodo-1-metil-1*H*-indol-5-il)-7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina

[01244]O composto do título (190 mg, 64%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388, Passo B usando 7-metil-2-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina (200 mg, 0,76 mmol). LCMS: TR = 1,557 min, MS(ES) 388,9 (M+H).

Passo C. Exemplo 707

[01245]O composto do título (7,5 mg, 17%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,06 mmol) e 2-(3-iodo-1-metil-1*H*-indol-5-il)-7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina (28 mg, 0,07 mmol). LCMS: TR = 2,146 min, MS(ES) 798,9 (M+H).

Exemplo 708

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-2-(5-(1-(2-metoxietil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1-(2-morfolinoetil)-1*H*-indol-3-il)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 4-(2-(3-iodo-5-(1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-1-il)etil)morfolina

[01246]O composto do título em bruto (250 mg) foi preparado seguindo o Procedimento Geral J usando 2-(3-iodo-5-(1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-1-il)etan-1-ol (210 mg, 0,48 mmol) e morfolina (376 µL, 4,36 mmol). LCMS: TR = 1,424 min, MS(ES) 407,9 (M+H).

Passo B. Preparação de 4-(2-(3-iodo-5-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-1-il)etil)morfolina

[01247]O composto do título em bruto (220 mg) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 581, Passo C usando 4-(2-(3-iodo-5-(1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-1-il)etil)morfolina (250 mg, 0,49 mmol). LCMS: TR = 1,132 min, MS(ES) 423,9 (M+H).

Passo C. Preparação de 4-(2-(3-iodo-5-(1-(2-metoxietil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-

1*H*-indol-1-il)etil)morfolina

[01248]O composto do título em bruto (199 mg) foi preparado seguindo o Procedimento Geral G usando 4-(2-(3-iodo-5-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-1-il)etil)morfolina (220 mg, 0,52 mmol) e éter metílico de 2-bromoetila (63,5 µL, 0,68 mmol). LCMS: TR = 1,292 min, MS(ES) 481,9 (M+H).

Passo D. Exemplo 708

[01249]O composto do título (25 mg, 49%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,06 mmol) e 4-(2-(3-iodo-5-(1-(2-metoxietil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-1-il)etil)morfolina (32 mg, 0,07 mmol). LCMS: TR = 1,982 min, MS(ES) 891,9 (M+H).

Exemplo 709

Ácido (*M, R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-(2-metoxietil)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

Passo A. Separação de (*M*,*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

[01250]Mistura diastereomérica de (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona foi separada por HPLC (coluna Chiralcel OZ-H Hex/EtOAc 7/3).

Passo B. Preparação de (*M*,*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*] indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila

[01251]O composto do título (206 mg, 75%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral K usando (*M*,*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (200 mg, 0,37 mmol) e 7-iodo-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (200 mg, 0,61 mmol).

LCMS: TR = 1,708 min, MS(ES) 739,9 (M+H).

Passo C. Exemplo 709

[01252]O composto do título (138 mg, 64%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral I usando (*M*, *R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (206 mg, 0,28 mmol) e 1-bromo-2-metoxietano (100 mg, 072 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,503 min, MS(ES) 769,9 (M+H).^{1}H RMN (DMSO-d_6,400Mhz) δ (ppm) 7,813 (d, J = 8,7,Hz, 0,34H), 7,810 (d, J = 8,7Hz, 0,66H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,37 (d, J = 8,7Hz, 0,33H), 7,36 (d, J = 8,4Hz, 0,66H), 7,25-7,18 (m, 1,34H), 6,94 (m, 0,66H), 6,76 (m, 1,34H), 6,74 (m, 0,66H), 5,03-5,00 (m, 0,34H), 4,88-4,81 (m, 0,66H), 4,70 (dd, J = 12,5,4,4Hz, 0,5H), 4,60-4,57 (m, 0,5H), 4,48-4,45 (m, 1H), 4,31-4,22 (m, 1H), 4,02 (t, J = 6,2Hz, 2H), 3,84 (m, 3H), 3,77 (d, J = 13,1,1H), 3,50-3,25 (m, 4H), 3,05 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,43 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,28 (m, 2,28,4H), 2,27 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 2,18 (m, 2H), 2,14-2,04 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,21 (d, J = 6,5Hz, 2H), 1,10 (d, J = 6,6Hz, 1H).

Exemplo 710

Ácido (*P, R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-1-(2-metoxietil)-5-metil-1H-indol-2-carboxílico

[01253]O composto do título (131 mg, rendimento de 46%) foi preparado seguindo o mesmo procedimento como no Exemplo 709 começando desde (*P*, *R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (200 mg, 0,037 mmol). LCMS: TR = 1,466, 1,495 min (Método B), MS(ES) 769,9 (M+H).^{1}H RMN (DMSO-d_6,400Mhz) δ (ppm) 7,772 (d, J = 8,6Hz, 0,66H), 7,768 (d, J = 8,6Hz, 0,34H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,33 (d, J = 8,7Hz, 0,34H), 7,32 (d, J = 08,7Hz, 0,66H), 7,19 (m, 1,34H), 6,93 (m, 0,66H), 6,71

(m, 1,34H), 6,69 (m, 0,66H), 4,97-4,92 (m, 0,34H), 4,77-4,72 (m, 0,66H), 4,66 (dd, J = 12,7,4,4Hz, 0,34H), 4,55-4,46 (m, 1H), 4,41 (dd, J = 13,5,3,7Hz, 0,66H), 4,21-4,12 (m, 1H), 3,98 (t, J = 6,3Hz, 2H), 3,79 (m, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,67 (d, J = 12,8Hz, 1H), 3,45-3,20 (m, 4H), 3,00 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,38 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 2,24 (m, 4H), 2,23 (m, 2H), 2,07-1,97 (m, 8H), 1,15 (d, J = 6,5Hz, 2H), 1,05 (d, J = 6,6Hz, 1H).

Exemplo 711

Ácido (*M, R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-5-(2-metoxietoxi)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de (M,*R*)-5-(benziloxi)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[01254]O composto do título (99 mg, 65%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral K usando (*M*,*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (100 mg, 0,19 mmol) e 5-(benziloxi)-7-iodo-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (150 mg, 0,37 mmol). LCMS: TR = 1,756 min, MS(ES) 817,8 (M+H).

Passo B. Preparação de (M,*R*)-5-(benziloxi)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[01255]O composto do título (70 mg, 70%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral I usando (*M*,*R*)-5-(benziloxi)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (99 mg, 0,12 mmol) e MeI (40 mg, 0,28 mmol). LCMS: TR = 1,847, 1,874 min, MS(ES) 831,9 (M+H).

Passo C. Preparação de (M,*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-

hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[01256]O composto do título (62 mg, 99%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 390 Passo D usando (*M,R*)-5-(benziloxi)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (70 mg, 0,084 mmol) e Pd/C (10% em peso, 15 mg, 0,014 mmol) por hidrogenação em MeOH (5 mL) com HCl (4,0 M em dioxanos, 0,5 mL) por 16 h à t.a. LCMS: TR = 1,462, 1,517 min, MS(ES) 741,9 (M+H).

Passo D. Exemplo 711

[01257]O composto do título (36 mg, 53%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral H usando (*M*,*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (64 mg, 0,086 mmol) e 1-bromo-2-metoxietano (35 mg, 0,25 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,393 min, MS(ES) 785,8 (M+H).

Exemplo 712

Ácido (*P*,*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-5-(2-metoxietoxi)-1-metil-1H-indol-2-carboxílico

[01258]O composto do título (23 mg, 15% de rendimento geral) foi preparado seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 711 começando desde (*P*,*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (100 mg, 0,19 mmol). LCMS: TR = 1,353, 1,388 min, MS(ES) 785,8 (M+H).

Exemplo 713

Ácido (*M,R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-

6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[01259]O composto do título (30 mg, 29%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral I usando (*M*,*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (94 mg, 0,13 mmol) e cloridrato de 2-(clorometil)piridina (50 mg, 0,31 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,255 min, MS(ES) 802,9 (M+H).

Exemplo 714

Ácido (*P,R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-5-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-2-carboxílico

[01260]O composto do título (72 mg, 31%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral I usando (*P*,*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (72 mg, 0,097 mmol) e cloridrato de 2-(clorometil)piridina (40 mg, 0,24 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,227 min, MS(ES) 802,8 (M+H).

Exemplo 715

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-5-(2-morfolinoetil)-1*H*-indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de 2-(4-amino-3-bromofenil)etan-1-ol

[01261]A uma solução de 2-(4-aminofenil)etan-1-ol (2,0 g, 145 mmol) em DMF (10 mL) foi adicionado NBS (2,5 g, 145 mmol) a 0 °C. A mistura de reação foi aquecida até à t.a. e agitada durante a noite e de seguida extinta com salmoura e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas foram secas e concentradas e o resíduo foi purificado

por cromatografia flash (Combi-flash Rf, hexano-acetato de etila = gradiente de 0-50% por 15 min) para dar o composto do título (2,5 g, 80%). ^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ 7,18 (m, 1H, J = 1,8Hz), 6,91 (dm, 1H, J_1= 1,8Hz,J_2= 12,0Hz), 6,72 (m, 1H, J = 12Hz), 5,06 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 2,25 (tr, 2H, J = 12Hz).

Passo B. Preparação de 2-(3-bromo-4-hidrazinilfenil)etan-1-ol

[01262]A uma solução de 2-(4-amino-3-bromofenil)etan-1-ol (2,.5 g, 12 mmol) em HCl conc. (25 mL) a -5 °C foi adicionada uma solução de nitrato de sódio (1,2 g, 17 mmol) em água (3 mL) gota a gota. A mistura de reação foi agitada a -5 °C por 1 h e de seguida a solução de $SnCl_2$ (6,8 g, 36 mmol) HCl conc. (5 mL) foi adicionada lentamente. A mistura de reação foi aquecida até à t.a. e agitada por 5 h. A mistura foi neutralizada com NaOH e filtrada. O filtrado foi extraído com EtOAc e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-40%) para render o composto do título (1,9 g, 66%). ^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ 7,21 (m, 1H, J = 1,8Hz), 7,10-7,06 (m, 2H), 6,05 (m, 1H), 4,56 (tr, 2H, J = 6Hz), 4,10 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,59 (tr, 2H, J = 12Hz).

Passo C. Preparação de (*E*)-2-(2-(2-bromo-4-(2-hidroxietil)fenil)hidrazono) propanoato de metila

[01263]A uma solução de 2-(3-bromo-4-hidrazinilfenil)etan-1-ol (1,9 g, 8 mmol) em THF (5 mL) foi adicionado piravato de metila (0,8 mL, 10 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 50 °C por 30 min e de seguida foi concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de DCM/MeOH = 0-10%) para render o composto do título (2,3 g, 90%). ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,02 (m, 1H, J = 1,8Hz), 7,53 (dm, 1H, J_1= 1,8Hz,J_2= 12,0Hz), 7,32 (m, 1H), 7,15 (m, 1H, J = 12Hz), 3,78 (m, 3H), 2,84 (tr, 2H, J = 12Hz), 2,15 (m, 3H), 1,32 (tr, 2H, J = 12Hz).

Passo D. Preparação de (*E*)-2-(2-(2-bromo-4-(2-hidroxietil)fenil)-2-metil-hidrazono)propanoato de metila

[01264]A uma solução de (*E*)-2-(2-(2-bromo-4-(2-

hidroxietil)fenil)hidrazono)propanoato de metila (2,3 g, 7 mmol) em MeCN (20 mL) foi adicionado Cs_2CO_3 (2,8 g, 84 mmol) seguido por MeI (480 µL, 77 mmol) à t.a. A mistura de reação foi agitada à t.a. por 15 h. A reação foi extinta com salmoura, extraída com EtOAc e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de DCM/MeOH = 0-5%) para render o composto do título (2,4 g, 94%).

Passo E. Preparação de 5-(2-acetoxietil)-7-bromo-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de metila

[01265]O composto do título (650 mg, 30%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 680 Passo B usando (*E*)-2-(2-(2-bromo-4-(2-hidroxietil)fenil)-2-metil-hidrazono)propanoato de metila (2 g, 62 mmol) por aquecimento a 90°C por 6 h. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,44 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 4,47 (m, 3H), 4,31 (tr, 2H, J = 12Hz), 3,90 (m, 3H), 3,29 (tr, 2H, J = 12Hz), 2,06 (s.3H).

Passo F. Preparação de (*R*)-5-(2-acetoxietil)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[01266]O composto do título (98 mg, 80%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona e 5-(2-acetoxietil)-7-bromo-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de metila. MS(ES) 812,3 (M+H)

Passo G. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-5-(2-hidroxietil)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[01267]A uma solução de (R)-5-(2-acetoxietil)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-

dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de metila (130 mg, 0,16 mmol) em MeOH/THF (3/1, 4 mL) foi adicionado NaOMe sólido (10 mg, 0,176 mmol) a -40 °C. A mistura de reação foi aquecida até à t.a. ao longo de 1 h e poucas gotas de água, metanol e silica gel foram adicionados, de seguida foi concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de DCM/MeOH = 0-10%) para render o composto do título (100 mg, 81%). MS(ES) 770,3 (M+H).

Passo H. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-5-(2-oxoetil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[01268]A uma solução de (R)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-5-(2-hidroxietil)-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de metila (110 mg, 0,143 mmol) em DCM foi adicionado periodinano de Dess-Martin (91 mg, 0,22 mmol). A mistura de reação foi agitada à t.a. por 1 h. A mistura de reação foi diluída com DCM, lavada com $NaHCO_3$ sat, seca e concentrada para render o composto do título, o qual foi usado no passo seguinte sem purificação adicional. MS(ES) 768,3 (M+H).

Passo I. Exemplo 715

[01269]A uma solução de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-5-(2-oxoetil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (30 mg, 0,039 mmol) em DCE (2 mL) foi adicionada morfolina (6 µL, 0,059 mmol) e foi agitada à t.a. por 30 min, de seguida $NaBH(OAc)_3$ foi adicionado. A mistura de reação foi agitada à t.a. por 1 h e de seguida foi concentrada. O resíduo foi

submetido a saponificação usando o Procedimento geral D para dar o composto do título (20 mg, sal TFA, 54%). MS(ES) 825,3 (M+H).

Exemplo 716

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-5-(2-metoxietoxi)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de (*R*)-5-(benziloxi)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[01270]O composto do título (206 mg, 36%) seguindo o Procedimento Geral C usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (400 mg, 0,61 mmol) e 5-(benziloxi)-7-iodo-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (420 mg, 1,03 mmol) em tolueno em vez de DMF. LCMS: TR = 2,153 min, MS(ES) 933,9 (M+H).

Passo B. Preparação de (*R*)-5-(benziloxi)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[01271]O composto do título (33 mg, 64%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral I usando (*R*)-5-(benziloxi)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (51 mg, 0,054 mmol) e MeI (20 mg, 0,14 mmol). LCMS: TR = 2,286 min (Método B), MS(ES) 947,8 (M+H).

Passo C. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-

metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[01272]O composto do título (26 mg, 87%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 390 Passo D usando (*R*)-5-(benziloxi)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (33 mg, 0,035 mmol) e Pd/C (10% em peso, 10 mg, 0,0093 mmol) por hidrogenação em MeOH (5 mL) por 16 h à t.a. LCMS: TR = 1,869, 1,928 min (Método B), MS(ES) 857,8 (M+H).

Passo D. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-(2-metoxietoxi)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[01273]O composto do título foi preparado seguindo o Procedimento Geral H usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (26 mg, 0,030 mmol) e 1-bromo-2-metoxietano (15 mg, 0,11 mmol). A mistura de reação em bruto foi transportada de seguida até o passo seguinte sem purificação adicional. LCMS: TR = 2,059, 2,139 min (Método B), MS(ES) 915,8 (M+H).

Passo E. Exemplo 716

[01274]Em um frasco de micro-ondas equipado com uma barra de agitação, (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-(2-metoxietoxi)-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (a partir do Passo 4) foi dissolvido em THF (2 mL). Fluoreto de tetrabutilamônio (1,0 M, 0,75 mL, 0,75 mmol) foi adicionado e a reação foi tapada e aquecida até 110 °C por 45 min. A reação

foi diluída em DCM/H2O (1:1, 10 mL) e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com DCM (2 x 5 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram secas com um separador de fase e concentradas em vácuo. O produto de reação em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN desde 30-95% CH_3CN, 0,1% TFA para render o composto do título (9 mg, rendimento de 38% ao longo dos Passos 4 e 5). LCMS: TR = 1,227 min (Método), MS(ES) 771,9 (M+H).

Exemplo 717

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetil-2-(morfolinometil)pirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-(2-metoxietil)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de (*R*)-7-(6-(2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila

[01275]O composto do título (742 mg, 76%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral C usando (*R*)-6-(2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (750 mg, 1,14 mmol) e 7-iodo-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (600 mg, 1,82 mmol) em tolueno em vez de DMF. LCMS: TR = 1,944 min, MS(ES) 857,8 (M+H).

Passo B. Preparação de (*R*)-7-(6-(2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-(2-metoxietil)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila

[01276]O composto do título (152 mg, 68%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(6-(2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (210 mg, 0,25 mmol) e 1-

bromo-2-metoxietano (80 mg, 0,58 mmol). LCMS: TR = 2,023, 2,050 min, MS(ES) 915,9 (M+H).

Passo C. Exemplo 717

[01277]O composto do título (15,6 mg, 51%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral J usando (*R*)-7-(6-(2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-(2-metoxietil)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (29 mg, 0,035 mmol) e morfolina (25 mg, 0,29 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,021 min, MS(ES) 866,8 (M+H).

Exemplo 718

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-(2-metoxietil)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila

[01278]O composto do título (146 mg, 28%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral C usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (400 mg, 0,61 mmol) e 7-iodo-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (400 mg, 1,21 mmol) em tolueno em vez de DMF e agitado por 5 dias. LCMS: TR = 2,092 min, MS(ES) 855,9 (M+H).

Passo B. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-(2-metoxietil)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila

[01279]O composto do título foi preparado seguindo o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (55 mg, 0,064 mmol) e 1-bromo-2-metoxietano (20 mg, 0,14 mmol). LCMS: TR = 2,217, 2,260 min (Método B), MS(ES) 913,9 (M+H).

Passo C. Exemplo 718

[01280]A uma solução de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-(2-metoxietil)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila em THF (2 mL) foi adicionado TBAF (1,0 M, 0,75 mL, 0,75 mmol), e a reação foi agitada a 110 °C por 45 min. A reação foi diluída em DCM/H_2O (1:1, 10 mL) e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com DCM, e a camada orgânica combinada foi seca e concentrada em vácuo. O produto de reação em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN desde 40-95% CH_3CN, 0,1% TFA para render o composto do título (23,8 mg, 49% 2 passos). LCMS: TR = 2,129 min, MS(ES) 755,8 (M+H).

Exemplo 719

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila

[01281]O composto do título (22 mg, 57%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-

(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (35 mg, 0,041 mmol) e 2-(clorometil)piridina HCl (30 mg, 0,12 mmol). LCMS: TR = 1,838, 1,891 min, MS(ES) 946,9 (M+H).

Passo B. Exemplo 719

[01282]O composto do título (9 mg, 49%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 718 Passo C usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-5-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (22 mg, 0,023 mmol). LCMS: TR = 1,998 min, MS(ES) 788,8 (M+H).

Exemplo 720

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-2-(1-(2-morfolinoetil)-5-(1-(pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-3-il)-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de 1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-5-(1-(pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol

[01283]O composto do título (180 mg, 69%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388 Passo A usando 1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol (273 mg, 0,68 mmol) e 2-(3-bromo-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)pirimidina (140 mg, 0,62 mmol). LCMS: TR = 2,019 min, MS(ES) 421,0 (M+H).

Passo B. Preparação de 1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-iodo-5-(1-(pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol

[01284]O composto do título em bruto (170 mg) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 388 Passo B usando 1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-5-(1-(pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol (180 mg, 0,43

mmol). LCMS: TR = 2,183 min, MS(ES) 546,9 (M+H).

Passo C. Preparação de 2-(3-iodo-5-(1-(pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-1-il)etan-1-ol

[01285]O composto do título em bruto (170 mg) foi preparado a partir do procedimento descrito no Exemplo 420, Passo C usando 1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-iodo-5-(1-(pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol (170 mg, 0,31 mmol). LCMS: TR = 1,275 min, MS(ES) 432,9 (M+H).

Passo D. Preparação de 4-(2-(3-iodo-5-(1-(pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-1-il)etil)morfolina

[01286]O composto do título em bruto (250 mg) foi preparado seguindo o Procedimento Geral J usando 2-(3-iodo-5-(1-(pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-1-il)etan-1-ol (170 mg, 0,39 mmol) e morfolina (338 µL, 3,92 mmol). LCMS: TR = 1,317 min, MS(ES) 501,9 (M+H).

Passo E. Exemplo 720

[01287]O composto do título (22 mg, 43%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (30 mg, 0,06 mmol) e 4-(2-(3-iodo-5-(1-(pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-1-il)etil)morfolina (36 mg, 0,07 mmol). LCMS: TR = 1,994 min, MS(ES) 911,8 (M+H).

Exemplo 721

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4,5-dimetoxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de (*Z*)-2-azido-3-(5-bromo-2,3-dimetoxifenil)acrilato de metila

[01288]Uma solução de 5-bromo-2,3-dimetoxibenzaldeído (1,0 g, 4,1 mmol) foi agitada a 0 °C sob Ar em 1:1 MeOH/THF (4 mL). Uma solução de azidoacetato de

metila (1,6 mL, 16,3 mmol) em MeOH (2 mL) foi adicionada. A mistura de reação foi esfriada até -20 °C e a mistura de NaOMe (881 mg, 16,3 mmol) em MeOH (12 mL) foi adicionada gota a gota. Depois de agitar 15 min, a reação foi colocada em um banho de gelo e agitada por cerca de 6 h e de seguida foi deixada a assentar durante a noite em uma geladeira. A reação foi extinta com NH_4Cl sat. aq. e diluída com água e EtOAc. A camada aquosa foi separada e extraída com EtOAc. Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre $MgSO_4$ e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de hex/EtOAc = 0-12,5%) para dar o composto do título (903 mg, 65%). LCMS: TR = 2,04 min; ^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 7,87 (d, J = 2,2Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2,2Hz, 1H), 7,04 (m, 1H), 3,86 (m, 3H), 3,83 (m, 3H), 3,72 (m, 3H).

Passo B. Preparação de 7-bromo-4,5-dimetoxi-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[01289]Uma solução de (*Z*)-2-azido-3-(5-bromo-2,3-dimetoxifenil)acrilato de metila (523 mg, 1,53 mmol) em tolueno (31 mL) foi irradiada sob micro-ondas a 200 °C por 15 minutos. A mistura de reação foi concentrada, e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de Hex/EtOAc = 0-10%) para dar o composto do título (282 mg, 59%). LCMS: TR = 1,71 min, MS(ES) 314 (M+H); ^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d_6) δ 7,35 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 3,91 (m, 3H), 3,86 (m, 3H), 3,81 (m, 3H).

Passo C. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4,5-dimetoxi-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[01290]O composto do título (8 mg, 11%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (50 mg, 0,09 mmol), 7-bromo-4,5-dimetoxi-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (58 mg, 0,19

mmol), CuI (9 mg, 0,05 mmol), (trans)-1,2-*N*,*N*'-dimetilaminociclo-hexano (7 mg, 0,05 mmol), e K_3PO_4 (59 mg, 0,28 mmol). LCMS: TR = 1,52 min, MS(ES) 772 (M+H).

Passo D. Exemplo 721

[01291]O composto do título (4 mg, 50%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4,5-dimetoxi-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (8 mg, 0,01 mmol) e MeI (6 mg, 0,04 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 2,18 min, MS(ES) 772 (M+H).

Exemplo 722

(*R*)-7-Cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetil-2-((4-metil-3-oxopiperazin-1-il)metil)pirimidin-5-il)-2-(5-(1-(2-metoxietil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1-(2-morfolinoetil)-1*H*-indol-3-il)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

Passo A. Preparação de (*R*)-6-(2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-2-(5-(1-(2-metoxietil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1-(2-morfolinoetil)-1*H*-indol-3-il)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

[01292]O composto do título (66 mg, 72%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-6-(2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (60 mg, 0,09 mmol) e 4-(2-(3-iodo-5-(1-(2-metoxietil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol-1-il)etil) morfolina (57 mg, 0,12 mmol). LCMS: TR = 2,181 min, MS(ES) 1009,8 (M+H).

Passo B. Preparação de (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(2-(hidroximetil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-2-(5-(1-(2-metoxietil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1-(2-morfolinoetil)-1*H*-indol-3-il)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona

[01293]O composto em bruto do título (19 mg, rendimento de 33%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 390 Passo D usando (*R*)-6-

(2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-2-(5-(1-(2-metoxietil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1-(2-morfolinoetil)-1*H*-indol-3-il)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (66 mg, 0,07 mmol). LCMS: TR = 1,892 min, MS(ES) 919,9 (M+H).

Passo C. Exemplo 722

[01294]O composto do título (6,5 mg, 32%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral J usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(2-(hidroximetil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-2-(5-(1-(2-metoxietil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1-(2-morfolinoetil)-1*H*-indol-3-il)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (19 mg, 0,02 mmol). LCMS: TR = 2,080 min, MS(ES) 1015,9 (M+H).

Exemplo 723

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-5-(2-(piperidin-1-il)etil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[01295]O composto do título (30 mg, sal TFA, 81%) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 715, Passo I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-5-(2-oxoetil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (30 mg, 0,039 mmol) e piperidina (6 µL, 0,059 mmol). MS(ES) 823,3 (M+H).

Exemplo 724

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[01296]O composto do título (176 mg, 34%) foi preparado seguindo o

Procedimento Geral C usando (*R*)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (400 mg, 0,61 mmol) e 7-iodo-4-metoxi-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (400 mg, 1,21 mmol) em tolueno em vez de DMF. LCMS: TR = 1,917 min, MS(ES) 857,8 (M+H).

Passo B. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[01297]O composto do título foi preparado seguindo o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil) etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (45 mg, 0,53 mmol) e 2-(clorometil)piridina HCl (25 mg, 0,15 mmol). LCMS: TR = 1,811, 1,860 min (Método B), MS(ES) 948,9 (M+H).

Passo C. Exemplo 724

[01298]O composto do título (6 mg, 14% 2 passos) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 718, Passo C usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila. LCMS: TR = 1,066 min (Método B), MS(ES) 804,9 (M+H).

Exemplo 725

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-5-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1*H*-indol-2-carboxílico

[01299]O composto do título (30 mg, sal TFA, 71%) foi preparado seguindo o

procedimento descrito no Exemplo 715, Passo I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-metil-5-(2-oxoetil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (30 mg, 0,039 mmol) e 1-metilpiperazina (7 µL, 0,059 mmol). ^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ 7,79 (m, 1H, J = 6Hz), 7,60 e 7,55 (s, total 1H), 7,34 (m, 1H, J = 6Hz), 7,31 e 7,30 (dois s, total 1H), 7,02 e 7,00 (dois s, total 1H), 6,71 e 6,69 (dois s, total 2H), 4,62 (m, 1H), 4,39-4,36 (m, 2H), 4,05-3,98 (s e m múltiplos, total 7H), 3,76-3,66 (vários s e m, total 8H), 3,37.-3,24 (m, 6H), 3,14-2,98 (m, 2H), 2,85-2,82 (m, 2H), 2,26 (m, 6H), 2,14 e 2,13 (dois s, total 2H), 2,06-2,04 (m, total 3H), 2,00 e 1,99 (dois s, total 1H), 1,92 e 1,90 (dois s, total 2H), 1,21 (m, 2H, J = 8Hz), 1,07 (m, 1H, J = 8Hz);MS(ES) 838,2 (M+H).

Exemplo 726

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1,6-dimetil-1*H*-indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-6-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila

[01300]O composto do título (25 mg, 10%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral B usando (*R*)-6-(2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-1(2*H*)-ona (200 mg, 0,36 mmol) e 7-bromo-6-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (200 mg, 0,72 mmol). LCMS: TR = 2,206 min, MS(ES) 740,0 (M+H).

Passo B. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1,6-dimetil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila

[01301]O composto do título (17 mg, 68%) foi preparado seguindo o

Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-6-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (25 mg, 0,03 mmol) e iodeto de metila (2,3 µL, 0,04 mmol). LCMS: TR = 1,738 min, MS(ES) 753,9 (M+H).

Passo C. Exemplo 726

[01302]O composto do título (6 mg, 37%) foi preparado seguindo o Procedimento Geral D usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-6-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1,6-dimetil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (17 mg, 0,02 mmol). LCMS: TR = 1,447 min, MS(ES) 725,8 (M+H).

Exemplo 727

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[01303]O composto do título foi preparado seguindo o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (48 mg, 0,056 mmol) e MeI (20 mg, 0,14 mmol). LCMS: TR = 2,040 min, MS(ES) 871,8 (M+H).

Passo B. Exemplo 727

[01304]O composto do título (23,1 mg, 57% 2 passos) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 718 Passo C usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-

4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1*H*-indol-2-carboxilato de metila. LCMS: TR = 2,071 min, MS(ES) 727,9 (M+H).

Exemplo 728

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-2-carboxílico

Passo A. Preparação de (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila

[01305]O composto do título foi preparado seguindo o Procedimento Geral I usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1*H*-indol-2-carboxilato de metila (48 mg, 0,056 mmol) e 1-bromo-2-metoxietano (20 mg, 0,14 mmol). LCMS: TR = 2,086, 2,124 min (Método B), MS(ES) 915,8 (M+H).

Passo B. Exemplo 728

[01306]O composto do título (12,1 mg, 28% 2 passos) foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 718 Passo C usando (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(3,5-dimetil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-4-metoxi-1-(2-metoxietil)-1*H*-indol-2-carboxilato de metila. LCMS: TR = 2,081 min, MS(ES) 771,9 (M+H).

Exemplo 729

Ácido (*R*)-7-(7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-6-(4,6-dimetil-2-((4-metil-3-oxopiperazin-1-il)metil)pirimidin-5-il)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-a]indol-2(1*H*)-il)-1-(2-metoxietil)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxílico

[01307]O composto do título (10,2 mg, 34%) foi preparado seguindo o

Procedimento Geral J usando (*R*)-7-(6-(2-((benziloxi)metil)-4,6-dimetilpirimidin-5-il)-7-cloro-10-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-4-metil-1-oxo-3,4-di-hidropirazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-il)-1-(2-metoxietil)-5-metil-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (29 mg, 0,035 mmol) e 1-metilpiperazin-2-ona (20 mg, 0,18 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D. LCMS: TR = 1,989, 2,021 min, MS(ES) 893,8 (M+H).

Exemplo 730

Ácido 3-[[6-cloro-3-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-1-(2-morfolinoetil)-7-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)indol-2-carbonil]-metil-amino]benzoico

Passo A. Preparação de ácido 6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-(2-morfolinoetil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-2-carboxílico

[01308]A uma solução de 6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (180 mg, 0,34 mmol) em DMF (10 mL) foi adicionado NaH (18 mg, 0,75 mmol) e agitado à t.a. por 30 min. 4-(2-Bromoetil)morfolina (100 mg, 0,515 mmol) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada por 5 h à t.a. A reação foi extinta com H_2O, diluída em DCM/salmoura (40 mL, 1:1), a camada orgânica foi separada, e extraída com DCM. O extrato orgânico combinado foi seco sobre $MgSO_4$, filtrado e concentrado em vácuo. A mistura de reação em bruto foi purificada por cromatografia flash (Combi-flash Rf, gradiente de DCM/MeOH = 0-20%) para render o composto do título (198 mg, rendimento de 94%).

Passo B. Exemplo 730

[01309]A uma solução de ácido 6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-(2-morfolinoetil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-2-carboxílico (20 mg, 0,033 mmol) em DCM (2 mL) e DMF (20 µL) foi adicionado cloreto de oxalila (5 mg, 0,039 mmol) à t.a. e agitado por 30 min. Et_3N (25 mg, 0,24 mmol) foi adicionado à mistura de reação seguido por 3-(metilamino)benzoato de metila (30 mg, 0,18 mmol), e a reação foi agitada à t.a. até estar completa por LCMS. A reação foi diluída em DCM/H_2O (10 mL, 1:1) e extraída com DCM (2 x 5 mL). O extrato orgânico combinado

foi concentrado em vácuo e purificado por HPLC preparativa de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN 35-95% MeCN 0,1% TFA). O intermediário éster resultante foi saponificado usando o Procedimento Geral D para render o composto do título (4 mg, rendimento de 16%). LCMS: TR = 1,661 min, MS(ES) 745,8 (M+H).

Exemplo 731

Ácido 4-[[6-cloro-3-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-1-(2-morfolinoetil)-7-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)indol-2-carbonil]-metil-amino]benzoico

[01310]O composto do título (7 mg, rendimento de 28%) foi preparado seguindo o mesmo procedimento conforme descrito no Exemplo 730 empregando ácido 3-[[6-cloro-3-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-1-(2-morfolinoetil)-7-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)indol-2-carbonil]-metil-amino]benzoico (20 mg, 0,033 mmol) e 4-(metilamino)benzoato (30 mg, 0,18 mmol). LCMS: TR = 1,626 min, MS(ES) 745,8 (M+H).

Exemplo 732

Ácido 3-(4-(6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-2-carbonil)piperazin-1-il)benzoico

Passo A. Preparação de 3-(4-(6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-2-carbonil)piperazin-1-il)benzoato metila

[01311]O composto do título foi preparado seguindo o Procedimento geral E usando ácido 6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-2-carboxílico (0,043 mmol) e 3-(piperazin-1-il)benzoato de metila (0,086 mmol), HBTU (0,158 mmol). MS(ES) 702,3 (M+H).

Passo B. Exemplo 732

[01312]3-(4-(6-Cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-2-carbonil)piperazin-1-il)benzoato de metila foi dissolvido em THF e solução de LiOH aq. a 2 N (2:1), e a mistura foi agitada por 24 h à temperatura

ambiente. A reação foi acidificada com HCl a 4M até pH de 7, extraída com EtOAc, seca sobre Na_2SO_4 e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN desde 30-75% CH_3CN, 0,1% TFA) para dar o composto do título. MS(ES) 688,2 (M+H).

Exemplo 733

Ácido 4-[[6-cloro-3-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-1-(2-morfolinoetil)-7-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)indol-2-carbonil]-metil-amino]-1-metil-indol-6-carboxílico

Passo A. preparação de 6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-*N*-metil-1-(2-morfolinoetil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-2-carboxamida

[01313]O composto do título foi preparado seguindo o mesmo procedimento descrito no Exemplo 730 Passo B usando ácido 6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-(2-morfolinoetil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-2-carboxílico (20 mg, 0,033 mmol) e cloridrato de metilamina (25 mg, 0,38 mmol).

Passo 2. Exemplo 733

[01314]O composto do título (1,4 mg, rendimento de 5%) foi preparado seguindo o Procedimento de Acoplamento geral A usando o produto obtido no Passo 1, 4-bromo-1-metil-1*H*-indol-6-carboxilato de metila (15 mg, 0,056 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (3 mg, 0,0032 mmol), Xantphos (6 mg, 0,010 mmol), e carbonato de césio (30 mg, 0,092 mmol), seguida por sujeição ao Procedimento Geral D usando LiOH (5 mg, 0,21 mmol). LCMS: TR = 1,695 min, MS(ES) 798,7 (M+H).

Exemplo 734

Ácido 5-(4-(6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-(piridin-3-ilmetil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-2-carbonil)piperazin-1-il)nicotínico

[01315]A uma solução de ácido 6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-2-carboxílico (25 mg, 0,05 mmol) em DMF (1 mL) foram adicionados 5-(piperazin-1-il)nicotinato de metila (11 mg, 0,05 mmol), HBTU (70 mg, 0,185 mmol), trietilamina (56 µL, 0,4 mmol), e a mistura foi agitada à

t.a. por 10 h. A reação foi extinta com H_2O (5 mL) e extraída com DCM (3 x 5 mL). A camada orgânica combinada foi seca e concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em DMF (1 mL), e NaH (6 mg, 0,15 mmol) foi adicionado à t.a. A mistura de reação foi agitada por 30 min à t.a. e de seguida a solução de bromidrato de 3-(bromometil)piridina (15 mg, 0,06 mmol) em DMF (1 mL) foi adicionado gota a gota. A mistura resultante de reação foi agitada por 2 h adicionais à t.a. A reação foi extinta com água (4 mL) e extraída com DCM (3 x 5 mL). A camada orgânica foi seca e concentrada. O resíduo foi dissolvido em THF (2 mL) e solução de LiOH aq. a 2M (1 mL) e a mistura foi agitada à t.a. por 10 h. A mistura de reação foi concentrada, acidificada até pH de 7 com HCl a 4M, e extraída em EtOAc. A camada orgânica foi seca, concentrada e purificada por HPLC de fase inversa (Phenomenex Gemini C18, gradiente de H_2O/CH_3CN desde 30-70% CH_3CN, 0,1% TFA) para dar o composto do título (33 mg, 77%) como um sólido branco. MS(ES) 780,2 (M+H).

Exemplo 735

Ácido 3-(4-(6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-1-(piridin-3-ilmetil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-2-carbonil)piperazin-1-il)benzoico

[01316]A uma solução de 3-(4-(6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-2-carbonil)piperazin-1-il)benzoato de metila (0,05 mmol) em DMF (1 mL) foi adicionado NaH (6 mg, 0,15 mmol) e agitado por 30 min à temperatura ambiente. Uma solução de bromidrato de 3-(bromometil)piridina (15 mg, 0,06 mmol) em DMF (1 mL) foi adicionada gota a gota à mistura de reação à temperatura ambiente e agitada por 2 h adicionais. O composto do título foi obtido seguindo o procedimento de saponificação descrito no Exemplo 734 (rendimento de 80%) como um sólido branco; MS(ES) 779,2 (M+H).

Exemplo 736

Ácido 5-(4-(6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-2-carbonil)piperazin-1-il)picolínico

[01317]O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 732 Passo A e B usando ácido 6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-2-carboxílico e 5-(piperazin-1-il)picolinato de metila. MS(ES) 689,1 (M+H).

Exemplo 737

Ácido 5-(4-(6-Cloro-3-(4-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)butil)-1-(piridin-3-ilmetil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-2-carbonil)piperazin-1-il)picolínico

[01318]O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 734 substituindo o 5-(piperazin-1-il)nicotinato de metila por 5-(piperazin-1-il)picolinato de metila. MS(ES) 778,3 (M+H).

Exemplo 738

Ácido 4-(4-(6-Cloro-3-(4-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)butil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-2-carbonil)piperazin-1-il)picolínico

[01319]O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 732 Passo A e B usando ácido 6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-2-carboxílico e 4-(piperazin-1-il)nicotinato de metila. MS(ES) 689,1 (M+H).

Exemplo 739

Ácido 2-(4-(6-cloro-3-(4-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)butil)-1-(piridin-3-ilmetil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-2-carbonil)piperazin-1-il)benzoico

[01320]O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 734 substituindo 5-(piperazin-1-il)nicotinato de metila por 2-(piperazin-1-il)benzoato de metila. MS(ES) 777,3 (M+H).

Exemplo 740

Ácido 5-(4-(6-cloro-3-(4-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)butil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-carbonil)piperazin-1-il)nicotínico

[01321]O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito

no Exemplo 732 Passo A e B usando ácido 6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-2-carboxílico e 5-(piperazin-1-il)nicotinato de metila. MS(ES) 689,1 (M+H).

Exemplo 741

Ácido 2-(4-(6-cloro-3-(4-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)butil)-1-(piridin-3-ilmetil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-2-carbonil)piperazin-1-il)isonicotínico

[01322]O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 734 substituindo 5-(piperazin-1-il)nicotinato de metila por 2-(piperazin-1-il)isonicotinato de metila. MS(ES) 778,3 (M+H).

Exemplo 742

Ácido 4-(4-(6-cloro-3-(4-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)butil)-1-(piridin-3-ilmetil)-7-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-carbonil)piperazin-1-il)picolínico

[01323]O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 734 substituindo o 5-(piperazin-1-il)nicotinato de metila por 4-(piperazin-1-il)picolinato de metila. MS(ES) 778,3 (M+H).

Exemplo 743

Ácido 2-(4-(6-cloro-3-(4-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)butil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-2-carbonil)piperazin-1-il)isonicotínico

[01324]O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 732 Passo A e B usando ácido 6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-2-carboxílico e 2-(piperazin-1-il)isonicotinato de metila. MS(ES) 689,1 (M+H).

Exemplo 744

Ácido 2-(4-(6-cloro-3-(4-(4-cloro-3,5-dimetilfenil)butil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-2-carbonil)piperazin-1-il)benzoico

[01325]O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 732 Passo A e B usando ácido 6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-

dimetilfenoxi)propil)-7-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indol-2-carboxílico e 2-(piperazin-1-il)benzoato de metila. MS(ES) 686,1 (M+H).

Exemplo 745

Ácido 1-[6-cloro-3-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1*H*-indol-2-carbonil]pirrolidino-3-carboxílico

[01326]A uma solução de 6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1*H*-indol-2-carboxilato de etila (13 mg, 0,025 mmol em THF, MeOH, e H_2O (3 mL, 0,5 mL, 0,5 mL), e LiOH (5 mg, 0,21 mmol) foram adicionados. A reação foi aquecida até 50 °C por 3 h. A reação foi acidificada com HCl a 2M, diluída com salmoura (5 mL) e extraída com DCM (3 x 10 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos por passagem através de um separador de fase e concentrados em vácuo. O resíduo em bruto foi submetido a acoplamento amida seguindo o Procedimento Geral E usando pirrolidino-3-carboxilato de metila (10 mg, 0,078 mmol), HATU (15 mg, 0,39 mmol), e DIPEA (20 mg, 0,15 mmol) seguido por saponificação usando o Procedimento Geral D para render o composto do título (2 mg, rendimento de 14%). LCMS: TR = 1,792 min, MS(ES) 595,2 (M+H).

Exemplo 746

Ácido 4-(6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1*H*-indol-2-carboxamido)ciclo-hexano-1-carboxílico (estereoisômero separado A)

[01327]O composto do título (1,3 mg, rendimento de 9%) foi preparado seguindo a sequência de reação e os procedimentos descritos no Exemplo 745 substituindo pirrolidino-3-carboxilato de metila por 4-aminociclo-hexano-1-carboxilato de metila (10 mg, 0,070 mmol). LCMS: TR = 1,910 min, MS(ES) 623,2 (M+H).A sequência de reação resultou em mistura de isômeros cis/trans. Esses foram separados mas a estereoquímica não foi determinada.

Exemplo 747

Ácido 4-(6-cloro-3-(3-(4-cloro-3,5-dimetilfenoxi)propil)-7-(4,6-dimetilpirimidin-

5-il)-1*H*-indol-2-carboxamido)ciclo-hexano-1-carboxílico (estereoisômero separado B)

[01328]O composto do título (1,2 mg, rendimento de 8%) foi obtido em conjunto com o Exemplo 746. LCMS: TR = 1,927 min, MS(ES) 623,2 (M+H).A estereoquímica não foi determinada.

Exemplo 748

Ácido 3-[[[6-cloro-3-[3-(4-cloro-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-7-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)-1H-indol-2-carbonil]amino]metil]benzoico

[01329]O composto do título (2,8 mg, rendimento de 18%) foi preparado seguindo a sequência de reação e os procedimentos descritos no Exemplo 745 substituindo pirrolidino-3-carboxilato de metila por 3-(aminometil)benzoato de metila (10 mg, 0,061 mmol). LCMS: TR = 1,925 min, MS(ES) 631,2 (M+H).

Exemplo 749

ENSAIOS PARA A ATIVIDADES DAS PROTEÍNAS DA FAMÍLIA BCL-2

[01330]A modulação *in vitro* das proteínas da família Bcl-2 foi determinada como se segue.

Ensaio de Ligação do Peptídeo Bak

Geral

[01331]Os compostos proporcionados na presente invenção podem ser demonstrados para competir pela ligação a peptídeos marcados com fluorescência derivados a partir de domínios BH3 relevantes. Em algumas modalidades, um composto proporcionado exibe seletividade para Mcl-1 sobre Bcl-xL e Bcl-2.

Ensaio de competição de anisotropia de polarização de fluorescência

[01332]As medidas de anisotropia foram levadas a cabo em placas de fundo plano de 384 poços, pretas (Greiner Bio-one, Monroe, NC, EUA). O ensaio foi levado a cabo quer usando um peptídeo BH3 marcado com isotiocianato de fluoresceína derivado de Bak (FITC-AHx-GQVGRQLAIIGDDINR-NH_2), ou um peptídeo BH3 marcado com isotiocianato de fluoresceína derivado de Bim (FITC-AHx-

EARIAQELRRIGDEFNETYTR-NH_2) que foram adquiridos da GenScript (Piscataway, NJ) com >95% de pureza e usados sem purificação adicional. Peptídeo FITC-Bak a 10 nM e Mcl-1 recombinante a 15 nM (resíduos 172-327) foram adicionados ao tampão de ensaio (ditiotreitol a 3 mM, NaCl a 50 mM, Tris a 20 mM, pH 7,5). O ensaio à base de Bim foi efetuado com peptídeo FITC-Bim a 1 nM e Mcl-1 recombinante a 1,5 nM (resíduos 172-327) adicionado ao tampão de ensaio (TRIS a 20 mM, pH 7,5, NaCl a 50 mM, DTT a 3 mM, CHAPS a 0,01%). Para ensaios de seletividade, Bcl-2 a 40 nM (resíduos 1-207^{A96T,G110R}, Δ35-91, substituído por Bcl-xL_{35-50}), ou Bcl-xL a 4 nM (resíduos 1-209, loop 45-86 eliminado) foram incubados com FITC-Bak a 10 nM em tampão de ensaio.

[01333]Os compostos são diluídos em DMSO em um esquema de diluição em série de 10 pontos e 3 vezes. Para o ensaio FITC-BAK, 2,5 uL de composto são adicionados a 47,5 µL de tampão de ensaio contendo FITC-Bak e proteína, para uma concentração final de DMSO de 5% e uma concentração máxima de 20 µM. Um controle de peptídeo FITC-Bak sozinho (100% de inibição) e de peptídeo mais proteína (0% de inibição) é incluído em cada placa de ensaio. Para o ensaio FITC-Bim, o composto é adicionado a 40 uL de tampão de ensaio contendo proteína, 15 minutos antes da adição de 10 µL do peptídeo FITC-Bim, para uma concentração final de DMSO de 0,165% e uma concentração máxima de 200 nM. Um controle de peptídeo FITC-Bim sozinho (100% de inibição) e de peptídeo mais proteína (0% de inibição) é incluído em cada placa de ensaio. A placa foi misturada e incubada por 90 minutos à temperatura ambiente. A anisotropia é medida no comprimento de onda de excitação de 480 nm e comprimento de onda de emissão de 535 nm usando um leitor de placas Multi-label EnVision (PerkinElmer, Wellesley, MA, EUA), ou um BioTek Cytation 3 (BioTek, Winooski, VT, EUA). A anisotropia de fluorescência é representada contra a concentração de composto para gerar um IC_{50} (concentração de inibidor na qual 50% do peptídeo ligado é deslocado) ajustando os dados a um

modelo logístico de 4 parâmetros usando o software XLFit (Guildford, Surrey, RU). O IC_{50} é convertido em uma constante de dissociação de ligação (valor K_i) de acordo com a fórmula de Wang Z. FEBS Lett (1996) 3, 245.

$K_i = [I]_{50}/([L]_{50}/K_d + [P]_0/K_d + 1)$

onde $[I]_{50}$ é a concentração do inibidor livre a 50% de inibição, $[L]_{50}$ é a concentração do ligante marcado livre a 50% de inibição, $[P]_0$ é a concentração da proteína livre a 0% de inibição, K_d representa a constante de dissociação da sonda peptídica FITC.

Ensaio de ligação TR-FRET

[01334]As medições foram levadas a cabo em placas OptiPlate-384 Brancas Opacas de 384 poços (Perkin Elmer, Shelton, CT). O ensaio foi levado a cabo usando um peptídeo BH3 marcado com isotiocianato de fluoresceína derivado de Bak (FITC-AHx-GQVGRQLAIIGDDINR-NH2) que foi adquirido da GenScript (Piscataway, NJ) com >95% de pureza e usado sem purificação adicional. Peptídeo FITC-Bak a 300 nM, Proteína de Ligação a Maltose (MBP) recombinante a 1 nM marcada com Mcl-1 (resíduos 172-327) e anticorpo -MBP conjugado com térbio a 1 nM foram adicionados a tampão de ensaio (fosfato de potássio monobásico a 4,5 mM, fosfato de potássio dibásico a 15,5 mM, EDTA de sódio a 1 mM, NaCl a 50 mM, DTT a 1 mM, Plurônico F-68 a 0,05%, pH 7,5). Os compostos são diluídos em DMSO em um esquema de diluição em série de 16 pontos e semilogarítmico. Para o ensaio BAK FITC TR-FRET, 50 nL de composto são adicionados a 20 µL de tampão de ensaio contendo Bak-FITC, proteína Mcl-1 marcada com MBP e anticorpo, para uma concentração final de DMSO de 0,25% e uma concentração máxima de 10 µM. Um controle de peptídeo FITC-Bak sozinho (100% de inibição) e de peptídeo mais proteína (0% de inibição) é incluído em cada placa de ensaio. A placa foi misturada e incubada por 3 horas à temperatura ambiente. O sinal TR-FRET (Delta F) é medido em um leitor de placas multimodo Biotek Cytation 3 equipado com um cubo de filtro contendo um filtro Ex 340/30 Em

620/10 nm e um filtro Ex 340/30 Em 520. O sinal TR-FRET é representado graficamente e os valores de IC_{50} e K_i são calculados da mesma forma que os ensaios de competição baseados na anisotropia da polimerização de fluorescência. Os resultados para os compostos representativos são mostrados na Tabela 2 e 3.

Tabela 2. K_i para Compostos Exemplificados para Inibição de Mcl-1 por ensaio FPA

Exemplo	K_i (nM)	Exemplo	K_i (nM)	Exemplo	K_i (nM)
2	<1	160	1,1	319	3,2
3	1,1	161	2,8	320	2,7
4	3,3	162	<1	321	<1
5	2,7	163	<1	322	1,7
6	54	164	1,7	323	<1
7	2,2	165	1	324	<1
8	27	166	<1	325	<1
9	20	167	<1	326	<1
10	57	168	1,1	327	1,6
11	4	169	<1	328	<1
12	1,2	170	2,7	329	<1
13	<1	171	<1	330	1,3
14	<1	172	<1	331	1,1
15	2,2	173	2,7	332	2,8
16	<1	174	4,2	333	1,3
17	10	175	<1	334	<1
18	5,8	176	<1	335	4,5
19	1,9	177	<1	336	<1
20	2,5	178	<1	337	2,6
21	2,3	179	<1	338	<1

22	151	180	2,1	339	<1
23	<1	181	1,4	340	4,4
24	25	182	<1	341	4,2
25	1,1	183	<1	342	<1
26	1,3	184	<1	343	3,7
27	39	185	4,6	344	<1
28	1,8	186	<1	345	3,5
29	6,2	187	<1	346	5,1
30	1,2	188	6,4	347	3,6
31	<1	189	1,2	348	1,8
32	<1	190	<1	349	2,8
33	<1	191	<1	350	<1
34	12,0	192	<1	351	<1
35	1,5	193	3,9	352	2,8
36	<1	194	<1	353	2,1
37	3	195	3,6	354	4,3
38	62	196	<1	355	1,0
39	1,1	197	<1	356	1,9
40	3,9	198	<1	357	7,9
41	1,8	199	12	358	4,2
42	8	200	6,6	359	1,4
43	1,1	201	<1	360	2,5
44	<1	202	12	361	2,0
45	1,7	203	6	362	1,7
46	26	204	1,1	363	1,6
47	19	205	2,4	364	1,0
48	<1	206	<1	365	1,7

49	<1	207	<1	366	2,9
50	<1	208	<1	367	1,2
51	<1	209	1,2	368	1,4
52	<1	210	1,3	369	3,2
53	<1	211	3,1	370	2,8
54	<1	212	5,9	371	<1
55	2,4	213	<1	372	1,2
56	<1	214	<1	373	1,6
57	<1	215	<1	374	3,7
58	<1	218	<1	375	10
59	<1	219	2,2	376	6,5
60	<1	220	<1	377	4,9
61	5,7	221	2,5	378	1,9
62	<1	222	6,9	379	3,6
63	<1	223	1,1	380	7,9
64	4,8	224	<1	381	2,6
65	3,1	225	<1	382	1,2
66	4,3	226	4,9	383	2,6
67	<1	227	<1	384	6,8
68	<1	228	1,6	385	4,1
69	<1	229	3,7	386	3,2
70	<1	230	<1	387	2,1
71	<1	231	1,2	388	1,5
72	<1	232	<1	389	<1
73	<1	233	<1	390	2,3
74	<1	234	<1	391	2,1

75	<1	235	<1	392	23
76	<1	236	<1	393	2,3
77	<1	237	14	394	2,8
78	<1	238	<1	395	2,2
79	<1	239	<1	396	1,8
80	<1	240	<1	397	1,2
81	2,4	241	<1	398	<1
82	<1	242	<1	399	2,4
83	<1	243	45	400	1,4
84	<1	244	<1	401	<1
85	1,5	245	<1	402	4,9
86	47	246	8,6	403	1,5
87	<1	247	<1	404	44
88	<1	248	<1	405	<1
89	<1	249	<1	406	>250
90	8,7	250	<1	407	1,1
91	7,3	251	<1	408	2,2
92	<1	252	1,3	409	1,3
93	<1	253	1,2	410	1,4
94	<1	254	<1	411	5,6
95	<1	255	1,3	412	1,3
96	2,9	256	<1	413	3,5
97	<1	257	2,3	414	<1
98	<1	258	<1	415	3,4
99	<1	259	<1	416	<1
100	<1	260	<1	417	1,3
101	<1	261	<1	418	1,4

102	1,5	262	<1	419	2,3
103	<1	263	1,8	420	2
104	<1	264	<1	421	3,4
105	<1	265	8,2	422	<1
106	<1	266	9,2	423	2,3
107	<1	267	4,7	424	2,6
108	<1	268	<1	425	1,8
109	<1	269	7,4	426	<1
110	<1	270	1,1	427	1,2
111	<1	271	<1	428	2
112	3,3	272	<1	429	1,8
113	<1	273	<1	430	1,9
114	<1	274	4,8	431	1,6
115	3,1	275	<1	432	<1
116	<1	276	<1	433	1,7
117	<1	277	6,6	434	5,5
118	<1	278	5,4	435	<1
119	<1	279	1	436	2,1
120	39	280	1,5	437	4,7
121	1,9	281	2,2	438	1,1
122	2,2	282	8,4	439	1,9
123	<1	283	1,2	440	2,5
124	<1	284	3,6	441	7
125	<1	285	<1	442	2,3
126	<1	286	3,3	443	4,3
127	<1	287	3	444	1,3
128	<1	288	3	445	2,2

129	<1	289	15	446	8,2
130	<1	290	12	447	<1
131	<1	291	1,1	448	2,2
132	<1	292	<1	449	2,6
133	<1	293	<1	450	2,2
134	<1	294	<1	451	<1
135	<1	295	<1	452	2,2
136	<1	296	<1	453	1,7
137	1,2	297	2,4	454	3,5
138	2,2	298	<1	455	<1
139	1,1	299	2	456	<1
140	79	300	2	457	<1
141	4,5	301	2,8	458	1,2
142	3,8	302	<1	459	1,0
143	7,6	303	<1	460	1,7
144	<1	304	<1	461	<1
145	<1	305	<1	462	2,0
146	4	306	1,3	463	2,1
147	1,8	307	1,3	464	3,5
148	<1	308	<1	465	1,5
150	13	309	<1	466	1,8
151	<1	310	1,5	467	1,3
152	<1	311	<1	468	<1
153	<1	312	1,9	469	2,2
154	<1	313	<1	470	<1
155	<1	314	<1	471	2,3
156	<1	315	<1	472	1,2

157	2,5	316	<1	473	4,1
158	<1	317	<1	474	17
159	<1	318	1,5	475	7,0
730	20	731	>200	732	38,0
733	19	734	>200	735	52,0
736	121	737	140	738	200
739	73	740	85	741	>200
742	>200	743	121	744	30,0
745	44	746	5,2	747	16
748	6,3				

Tabela 3. K_i para Compostos Exemplificados para Inibição de Mcl-1 por ensaio TR-FRET

Exemplo	K_i (nM)	Exemplo	K_i (nM)	Exemplo	K_i (nM)
476	<0,2	558	<0,2	641	<0,2
477	<0,2	559	<0,2	642	3
478	0,24	560	0,53	643	1,3
479	0,95	561	<0,2	644	<0,2
480	<0,2	562	0,97	645	3,3
481	<0,2	563	<0,2	646	0,3
482	<0,2	564	0,46	647	0,32
483	<0,2	565	<0,2	648	0,23
484	<0,2	566	<0,2	649	<0,2
485	0,35	567	9,6	650	<0,2
486	1,4	568	1,8	651	<0,2
487	0,23	569	0,49	652	0,28
488	39	570	<0,2	653	15
489	<0,2	571	<0,2	654	0,34

490	0,29	572	<0,2	655	1,6
491	<0,2	573	<0,2	656	<0,2
492	<0,2	574	2,4	657	<0,2
493	<0,2	575	<0,2	658	<0,2
494	0,3	576	<0,2	659	0,96
495	42	577	<0,2	660	<0,2
496	0,64	578	<0,2	661	0,23
497	1,3	579	<0,2	662	0,93
498	0,58	580	<0,2	663	0,52
499	0,21	581	3,7	664	0,64
500	<0,2	582	0,28	665	<0,2
501	0,68	583	0,73	666	7,2
502	2,9	584	<0,2	667	<0,2
503	3,7	585	<0,2	668	7,6
504	0,23	586	2,6	669	1,0
505	1,3	587	<0,2	670	<0,2
506	<0,2	588	1,4	671	0,32
507	0,72	589	1,7	672	0,43
508	2,4	590	<0,2	673	0,31
509	1,6	591	<0,2	674	2,1
510	<0,2	592	<0,2	675	28
511	<0,2	593	<0,2	676	0,56
512	<0,2	594	<0,2	677	<0,2
513	<0,2	595	<0,2	678	0,22
514	<0,2	596	<0,2	679	3,1
515	<0,2	598	<0,2	680	0,33
516	<0,2	599	<0,2	681	5,5

517	0,36	600	<0,2	682	<0,2
518	<0,2	602	5,9	683	0,21
519	0,46	603	0,89	684	0,6
520	<0,2	604	0,73	685	3,2
521	<0,2	605	0,45	686	<0,2
522	0,32	606	0,47	687	<0,2
523	0,50	607	<0,2	688	0,22
524	0,28	608	0,91	689	2,1
525	0,41	609	0,26	690	0,26
526	<0,2	610	<0,2	691	<0,2
527	0,36	611	1,1	692	<0,2
528	<0,2	612	1,2	693	<0,2
529	<0,2	613	1,9	694	<0,2
530	<0,2	614	<0,2	695	0,57
531	0,48	615	9,6	696	1,1
532	0,20	616	<0,2	697	<0,2
533	0,69	617	<0,2	698	1,8
534	<0,2	618	3,8	699	1,2
535	<0,2	619	0,26	700	0,73
536	<0,2	620	<0,2	709	<0,2
537	<0,2	621	<0,2	710	<0,2
538	<0,2	622	0,76	711	<0,2
539	<0,2	623	<0,2	712	<0,2
540	<0,2	624	9,6	713	<0,2
541	0,53	625	0,22	714	<0,2
542	0,48	626	<0,2	715	<0,2
543	2,9	627	<0,2	716	<0,2

544	<0,2	628	<0,2	717	<0,2
545	0,39	629	<0,2	718	<0,2
546	0,38	630	<0,2	719	<0,2
547	10	631	<0,2	720	0,51
548	0,94	632	<0,2	721	<0,2
549	0,34	633	<0,2	722	3,1
550	0,52	634	<0,2	723	<0,2
551	0,3	635	<0,2	724	<0,2
552	<0,2	636	0,5	725	<0,2
553	<0,2	637	1,3	726	<0,2
554	0,26	638	1,7	727	<0,2
555	0,26	639	4,2	728	<0,2
556	<0,2	640	<0,2	729	<0,2
557	<0,2				

[01335]Entre outras coisas, esses dados demonstram a utilidade de compostos representativos como inibidores seletivos da atividade da proteína Mcl-1 para ligar peptídeos a partir de domínios BH3 relevantes.

Viabilidade Celular de Linhas Celulares Tumorais Humanas

[01336]Linhas celulares de câncer humano ALMC-1, ALMC-2, K562, H929 e OPM-2 foram cultivadas em meio suplementado com de soro fetal bovino a 10% (FBS). Para avaliar o efeito do composto na proliferação celular, as células foram colocadas em placas com 1.000 células/poço em placas de cultura de tecidos de 96 poços em um volume total de 90 µL de meio suplementado com FBS a 10% (Sigma, Saint Louis, MO). 24 horas depois, 10 µL de composto (em uma diluição em série de 2 vezes) é adicionado às células para uma concentração máxima de 50 µM e uma concentração final de DMSO <1%. Após 72 horas, 50 µL de reagente Cell TiterGlo (Promega, Madison, Wisconsin, EUA) são adicionados a cada poço e as placas são

incubadas à temperatura ambiente, no escuro, por 30 minutos. A luminescência é medida em um BioTek Cytation 3. Os valores de luminescência são importados em um modelo em XLFit (Guildford, Surrey, RU) que usa um ajuste de quatro parâmetros para gerar um valor de IC_{50} para cada série de diluição do composto na placa.

Tabela 4. GI_{50} (em μM) para compostos representativos em proliferação celular de linhas celulares do câncer humano H929

Exemplo	GI_{50} (μM)	Exemplo	GI_{50} (μM)	Exemplo	GI_{50} (μM)
2	8,3	264	0,56	496	1,2
3	6,6	265	1,5	497	1,7
4	8,7	267	3,1	498	1,9
7	13	268	0,41	499	0,74
11	9,9	269	0,76	500	0,33
12	8,3	270	0,31	501	1,2
13	4,5	271	0,26	502	<0,2
14	3,2	272	0,21	503	<0,2
15	11	273	4,1	504	1,0
16	2,9	274	2,2	505	3,2
19	4,1	275	0,37	506	1,3
20	6,5	276	0,29	507	1,4
21	4,9	277	1,4	508	0,45
23	4,9	278	1,5	509	0,39
26	0,83	279	3,3	510	0,24
28	3,7	280	2,2	511	0,3
30	5,4	281	1,4	512	0,22
31	1,8	282	2,4	513	5,3
32	7,6	283	1,2	514	<0,2
33	0,65	284	1,5	515	0,61

36	2,6	285	5,3	516	0,33
37	1,8	286	0,51	517	0,76
39	0,92	287	1,6	518	0,81
41	1,2	288	8,4	519	0,99
43	9,4	289	5,2	520	<0,2
44	14	290	5,3	521	0,61
45	3,8	291	1	522	0,75
48	0,8	292	0,69	523	0,89
49	2,6	293	0,81	524	0,22
50	0,71	294	2	525	0,33
51	1,5	295	<0,2	526	<0,2
52	0,47	296	0,24	527	0,26
53	0,5	297	7,9	528	0,87
54	0,32	298	0,29	529	0,52
55	5,7	299	2,3	530	0,23
56	0,81	300	5,9	531	0,38
57	1,7	301	8,3	532	0,39
58	3	302	<0,2	533	1,3
59	0,28	304	0,37	534	0,52
61	8,2	305	6,2	535	0,28
62	11	306	0,6	536	<0,2
63	0,27	307	3,5	537	<0,2
64	5,6	308	0,41	538	<0,2
65	5,5	309	0,53	539	<0,2
66	6,4	310	8,9	540	<0,2
67	8,5	311	3,4	541	1,7
68	0,35	312	5,7	542	3,3

69	<0,2	313	<0,2	543	1,8
70	2,4	314	0,93	544	0,32
71	3,3	315	2,8	545	0,56
72	4,7	316	0,47	546	0,42
74	2,6	317	0,72	548	0,61
75	1,1	318	0,82	549	0,34
76	<0,2	321	1,4	550	1,2
77	<0,2	322	1,8	552	4,6
78	<0,2	323	1,5	553	2,8
79	1,5	324	0,61	555	1,3
80	0,25	325	0,29	556	0,28
81	2,9	326	0,59	557	0,82
82	4,8	327	3,6	558	0,31
83	1,1	328	0,69	559	0,43
84	1,2	329	1,1	560	0,27
88	0,29	330	2,3	561	0,51
89	1,3	331	2,3	562	1,2
92	0,9	332	0,67	563	1,5
93	7,5	333	1,1	564	0,59
94	1,5	334	1,2	565	<0,2
95	10	335	0,91	566	0,41
96	4,7	336	0,25	567	0,93
97	3,4	337	0,54	568	0,28
98	6,6	338	2	569	0,47
99	2,1	339	0,32	570	0,56
100	5,8	340	1,8	571	<0,2
101	2,1	341	0,92	572	0,3

102	4,9	342	0,23	573	<0,2
103	0,48	343	3,6	574	0,27
104	0,57	344	1,3	575	0,74
105	0,27	345	1,8	576	0,35
106	0,79	346	1,6	577	0,23
108	0,88	347	1,9	578	0,39
109	0,71	348	1,3	579	0,24
110	0,79	349	0,78	580	0,96
111	2,6	350	0,3	581	0,25
112	5,3	352	5,1	582	0,22
113	0,33	353	2,9	583	<0,2
114	0,84	354	0,58	584	1
115	5,1	355	0,73	585	1,5
116	9,7	356	0,65	586	0,4
117	0,39	357	2	587	<0,2
118	0,82	358	2,3	588	1,4
119	2,9	359	0,29	589	1,1
120	12	360	2,5	590	0,67
122	11	361	0,29	591	2,8
123	6,9	362	0,97	592	0,88
124	1,9	363	1,4	593	<0,2
125	7,6	364	0,54	594	0,23
126	5,1	365	2,0	595	<0,2
128	0,41	366	0,44	596	1,3
129	0,55	367	0,4	597	0,69
130	2,4	368	0,62	598	1,9
131	1,9	370	4,5	599	<0,2

132	0,84	371	0,3	600	2,5
133	1,4	372	2,0	602	0,43
134	11	373	1,2	603	<0,2
137	0,46	374	1,5	605	0,49
138	4,8	375	2,5	606	0,6
140	7,6	376	0,75	607	<0,2
141	9,5	377	0,63	608	304
142	7,4	378	0,41	609	0,34
144	6,5	379	0,56	610	0,4
145	0,36	380	2,5	612	7,6
146	2,4	381	0,25	614	0,69
147	4,3	382	0,75	615	0,37
148	0,65	383	1,5	616	0,34
150	5,1	384	0,91	617	0,44
151	2,1	385	0,51	618	0,36
152	0,85	386	3,1	619	0,47
153	0,41	387	3,6	620	7,6
154	1,3	388	0,33	621	0,39
155	1,4	389	1,5	622	0,92
156	0,26	390	0,34	623	<0,2
157	6,4	391	0,37	624	0,43
158	0,48	392	0,95	625	0,42
159	0,29	393	1,2	626	4,4
160	0,69	394	0,27	627	<0,2
161	0,48	395	0,86	628	0,44
162	0,26	396	<0,2	629	0,56
163	0,26	397	0,34	630	9

164	0,92	398	0,2	631	0,3
165	1,2	399	0,21	632	0,22
166	1,4	400	0,43	633	<0,2
167	4,1	401	0,28	634	0,28
168	1	402	1,1	635	<0,2
169	2,6	403	<0,2	636	0,98
170	2,6	405	0,46	637	0,53
171	1,5	407	0,49	638	0,6
172	0,32	408	3,2	639	0,9
173	3,3	409	2,8	640	8,1
174	6,3	410	4	641	0,35
175	0,34	412	0,45	642	0,79
176	0,41	414	1,4	643	0,34
177	0,27	415	0,51	644	1,9
178	<0,2	416	<0,2	645	3,7
179	4,7	417	0,34	646	0,24
180	1,5	418	0,9	647	1,1
181	2	419	1,1	648	0,31
182	1,5	420	0,28	649	<0,2
183	0,36	422	0,83	650	0,21
184	0,77	423	1,7	651	0,29
185	2,9	424	1,3	652	0,37
186	<0,2	425	1,4	653	1,9
187	<0,2	426	0,25	654	0,34
188	2,7	427	0,49	655	0,34
189	0,92	428	0,92	656	0,25
190	2,2	429	0,97	657	0,61

191	3,2	430	1,4	658	0,25
192	<0,2	431	2,9	659	0,93
194	2,3	432	0,21	660	0,33
195	1,8	433	0,44	661	2,4
196	3,4	434	0,89	662	1,9
197	0,67	435	0,57	663	<0,2
198	0,61	436	0,51	664	0,58
201	<0,2	437	1,2	665	0,28
203	3,9	438	2,8	667	8,2
204	1	439	<0,2	668	1,5
206	3,2	440	4,5	669	7,6
207	0,75	441	4,6	670	<0,2
208	1,6	442	0,23	671	0,89
209	3,5	443	0,25	672	0,84
210	1,5	444	0,22	673	0,23
211	11	445	0,82	674	0,21
212	3,4	447	0,34	675	4,8
213	<0,2	448	0,36	676	1,1
214	0,38	449	1,2	677	<0,2
215	0,43	450	1,1	678	<0,2
218	<0,2	451	<0,2	679	0,94
219	1,2	452	0,38	680	0,61
220	2	453	0,33	681	0,94
221	0,45	454	2,1	682	0,34
222	3	455	0,22	683	0,25
223	5	456	<0,2	684	0,52
224	2,5	457	<0,2	685	1,4

225	3,3	458	0,29	686	0,52
226	2,6	459	0,51	687	0,33
227	1,3	460	0,42	688	0,43
228	0,78	461	<0,2	689	1,7
229	9,3	462	0,99	690	0,33
230	0,89	463	0,29	691	<0,2
231	2,7	464	0,48	692	0,39
232	4	465	0,69	693	0,21
233	1,4	466	0,3	694	0,32
234	1,6	467	1,3	695	0,28
235	0,24	468	0,26	696	1,4
236	1,1	469	3,3	697	2
237	7,6	470	<0,2	698	0,62
238	0,34	471	0,36	699	0,35
239	1,8	472	1,7	700	0,38
240	1,9	474	1,2	709	<0,2
241	0,42	475	0,25	710	<0,2
242	1,3	476	<0,2	711	<0,2
244	0,4	477	<0,2	712	<0,2
245	0,9	478	0,56	713	<0,2
246	5,3	479	1,5	714	<0,2
247	<0,2	480	0,25	715	<0,2
248	0,57	481	0,24	716	0,55
249	0,49	482	0,34	717	<0,2
250	0,48	483	0,28	718	0,41
251	0,25	484	0,31	719	0,64
252	2	485	0,41	720	0,22

253	1,1	486	2,9	721	<0,2
254	0,58	487	0,28	722	<0,2
256	0,27	488	8,7	723	<0,2
257	0,47	489	<0,2	724	0,33
258	3,6	490	0,81	725	<0,2
259	3,5	491	0,28	726	0,26
260	0,55	492	0,36	727	0,5
261	0,53	493	<0,2	728	0,71
262	0,45	494	0,45	729	0,26
263	0,27				

Protocolo de ensaio de apoptose (Caspase 3/7 Glo)

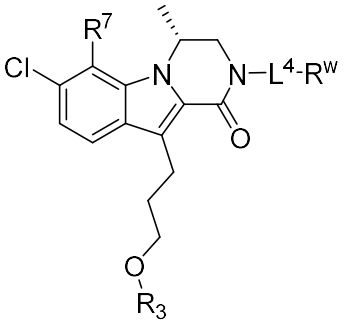
[01337]A indução da apoptose foi medida quantificando a atividade da caspase 3/7 usando o reagente Caspase-Glo comercialmente disponível (Promega, Madison, Wisconsin, EUA). Esse ensaio assenta na clivagem de um substrato proluminescente por caspases ativadas, o qual é então detectado no BioTek Cytation 3. 5000 células em 90 µL de meio (+ 5% de FBS) são colocadas em placas em cada poço de uma placa branca de 96 poços e incubadas ao longo da noite a 37 °C em uma incubadora de cultura de tecidos. No dia seguinte, o composto é diluído, 2 vezes, em um esquema de diluição em série de 10 pontos, para uma concentração máxima final de 50 µM. 10 µL de composto é adicionado diretamente à placa de ensaio celular para um volume final de 100 µL. As colunas 11 e 12 são reservadas para tratamento com DMSO para servir como poços de controle. As placas são incubadas por 3 horas. 100 µL de reagente Caspate-Glo são adicionados a cada poço e as placas são incubadas à temperatura ambiente, no escuro, por 30 minutos. A luminescência é medida no Cytation 3. Os valores de luminescência são importados em um modelo em XLFit (Guildford, Surrey, RU) que usa um ajuste de quatro parâmetros para gerar um valor de IC_{50} para cada série de diluição do composto na placa.

[01338]Entre outras coisas, esses dados demonstram a utilidade de compostos representativos como inibidores da proliferação celular de linhas celulares de câncer humano e iniciadores de apoptose através da ativação de caspase 3 e 7 em uma linha celular de câncer humano sensível a Mcl-1.

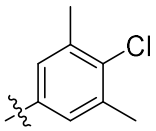
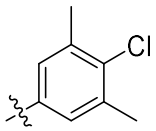
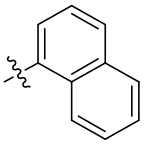
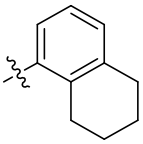
[01339]Embora várias modalidades da presente invenção tenham sido descritas e ilustradas no presente documento, os peritos na técnica irão rapidamente visualizar uma variedade de outros meios e/ou estruturas para realizar as funções e/ou obter os resultados e/ou uma ou mais das vantagens descritas no presente documento, e cada uma dessas variações e/ou modificações é considerada como estando dentro do escopo da presente invenção. De um modo mais geral, os peritos na técnica entenderão rapidamente que todos os parâmetros, dimensões, materiais e configurações descritos no presente documento pretendem ser exemplificativos e que os parâmetros, dimensões, materiais e/ou configurações reais dependerão da aplicação ou aplicações específicas para a/as qual/ais os ensinamentos da presente invenção é/são usados. Os peritos na técnica reconhecerão, ou serão capazes de determinar usando não mais do que a experimentação de rotina, muitos equivalentes das modalidades específicas da invenção descrita neste documento. Deve, portanto, ser entendido que as modalidades precedentes são apresentadas apenas a título de exemplo e que, dentro do escopo das reivindicações anexas e dos seus equivalentes, a invenção pode ser praticada de forma diferente da especificamente descrita e reivindicada. A presente invenção é direcionada a cada característica, sistema, artigo, material, kit e/ou método individual, descrito no presente documento. Além disso, qualquer combinação de duas, ou mais, dessas características, sistemas, artigos, materiais, kits, e/ou métodos, se essas características, sistemas, artigos, materiais, kits, e/ou métodos não forem mutuamente inconsistentes, está incluída dentro do escopo da presente invenção.

REIVINDICAÇÕES

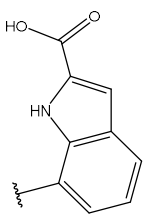
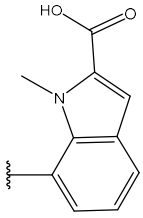
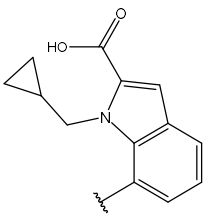
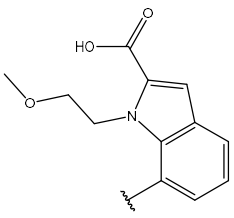
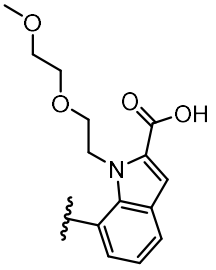
1. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que tem a fórmula (Ia-1):

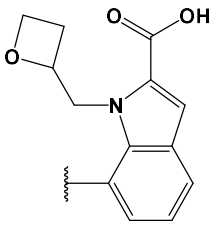
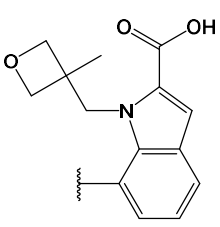
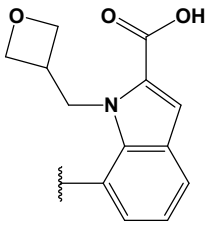
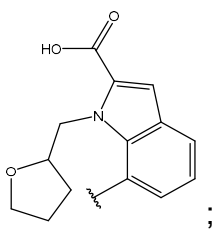
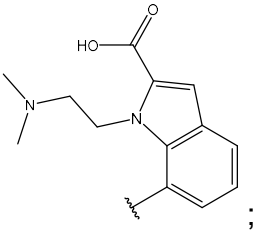


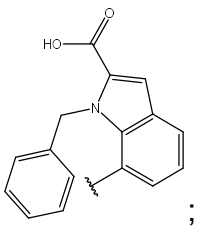
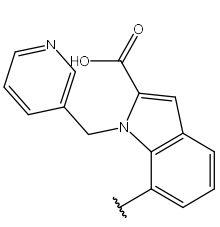
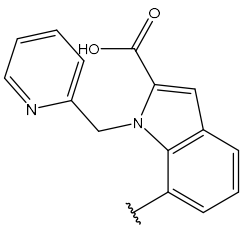
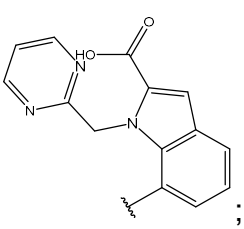
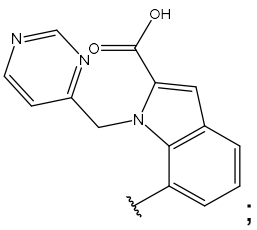
(I-a-1), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

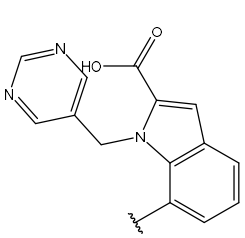
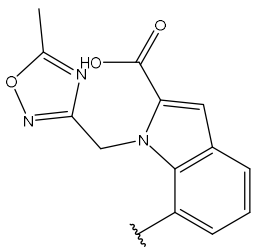
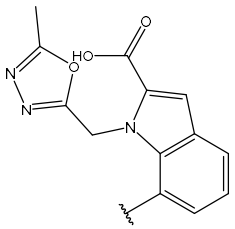
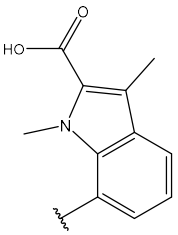
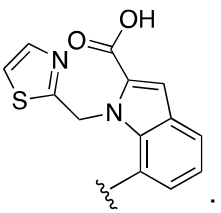
R^3 é  ;  ;  ; ou  ;

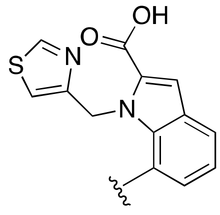
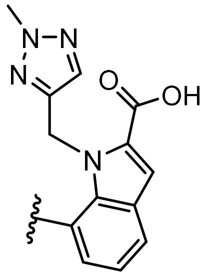
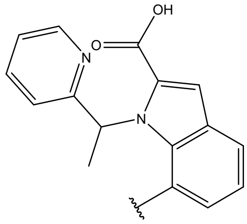
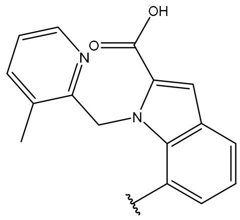
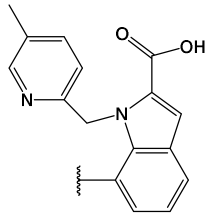
L^4-R^w é

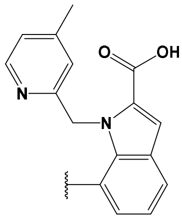
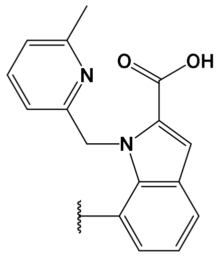
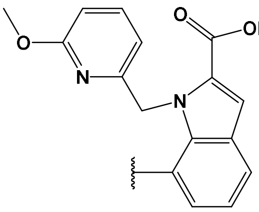
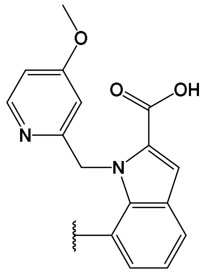
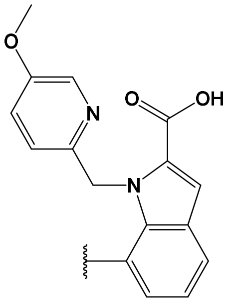
 ;  ;  ;  ;  ;

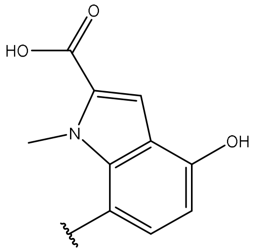
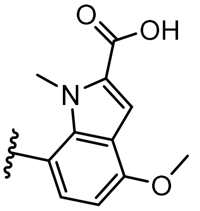
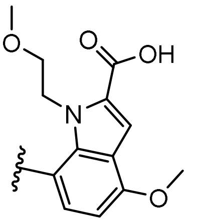
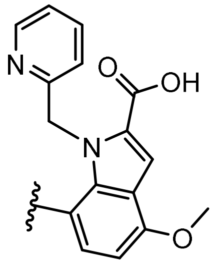
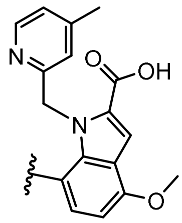
 ;  ;  ;  ;  ;

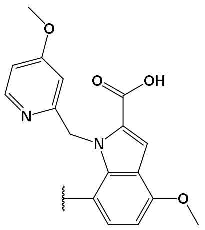
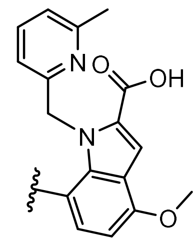
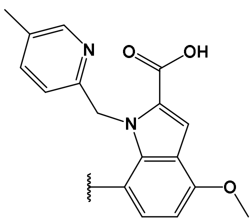
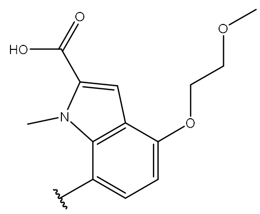
 ;  ;  ;  ;  ;

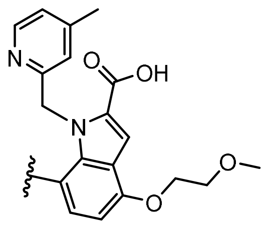
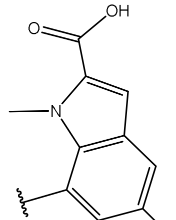
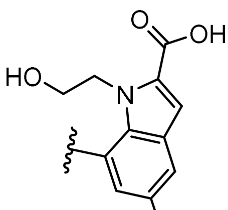
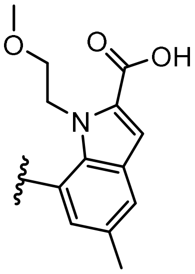
 ;  ;  ;  ;  ;

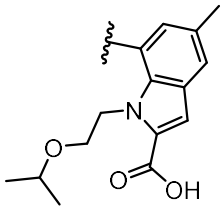
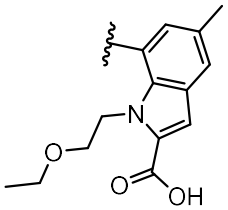
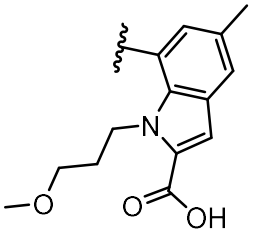
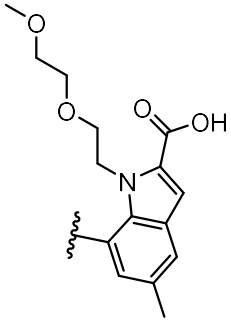
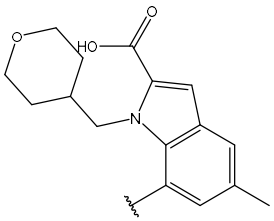
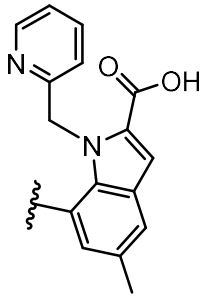
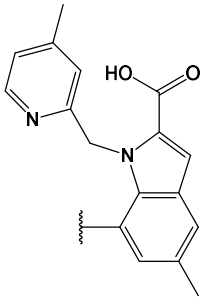
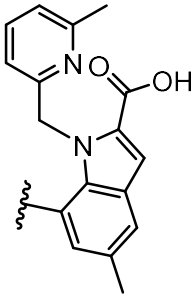
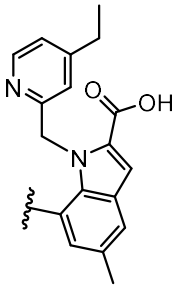
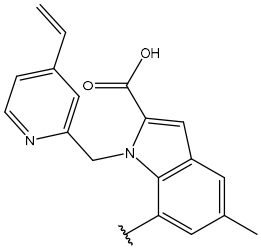
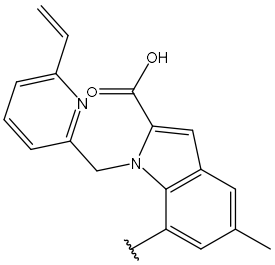
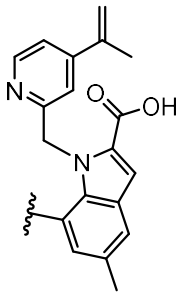
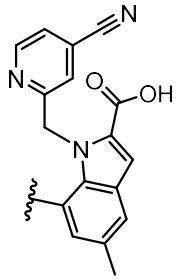
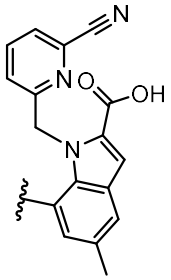
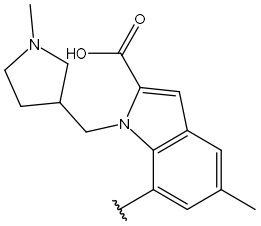
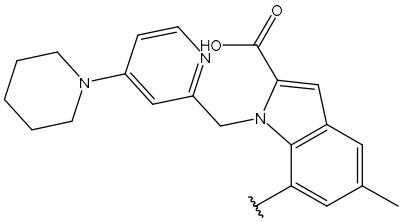
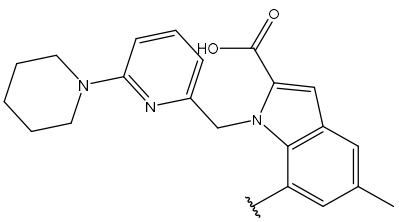
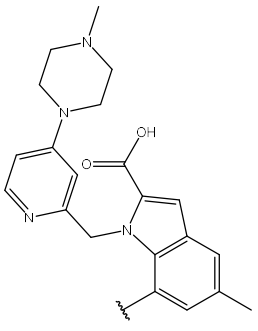
 ;  ;  ;  ;  ;

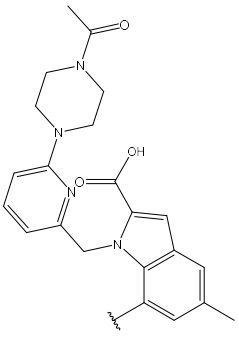
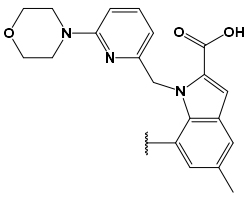
 ;  ;  ;  ;  ;

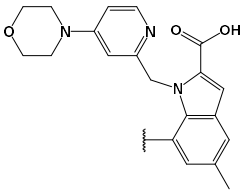
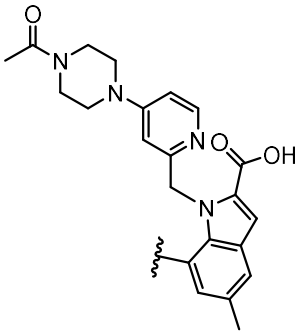
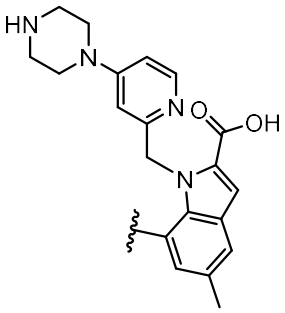
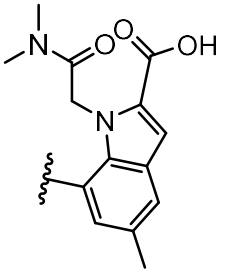
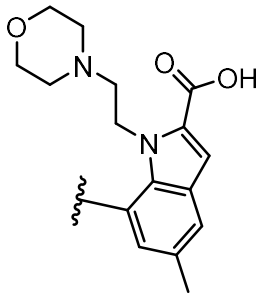
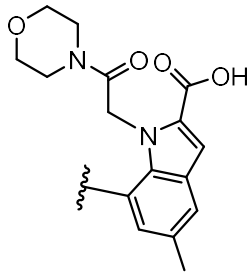
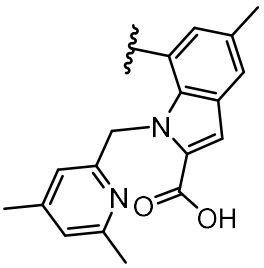
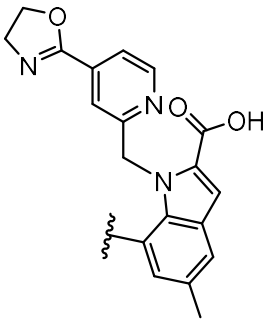
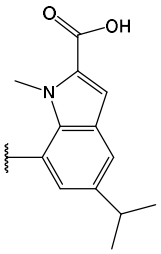
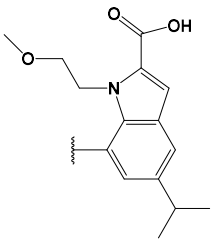
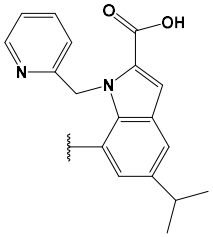
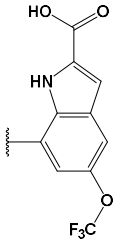
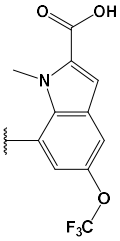
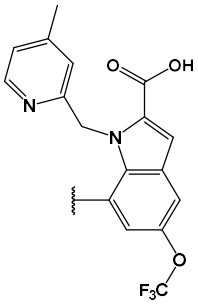
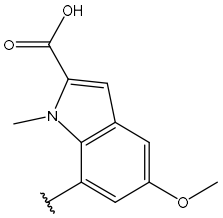
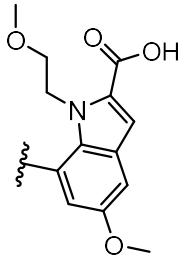
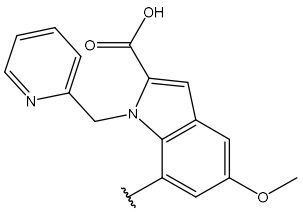
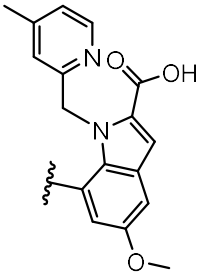
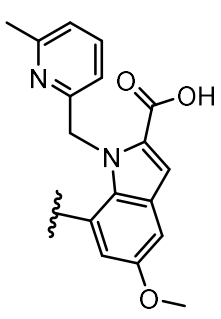
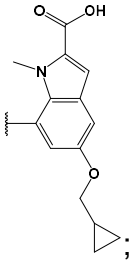
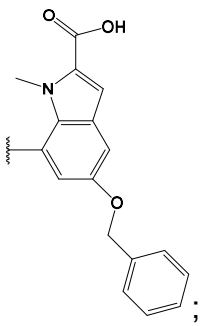
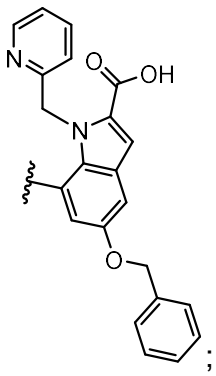
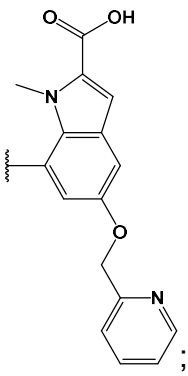
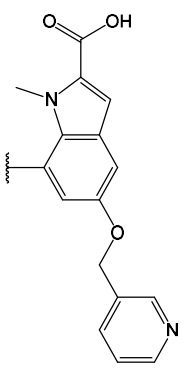
 ;  ;  ;  ;  ;

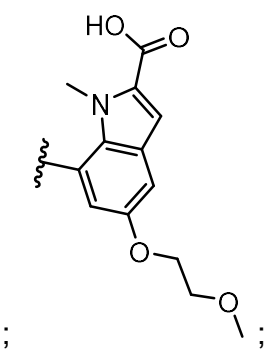
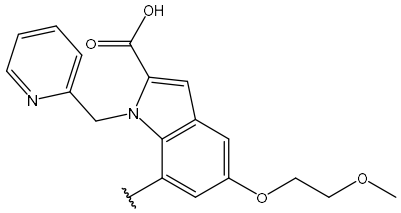
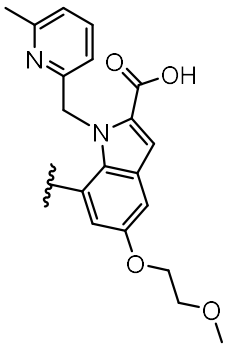
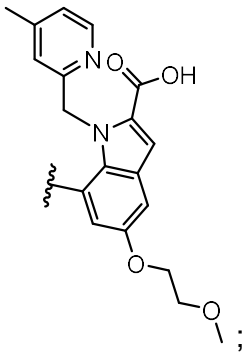
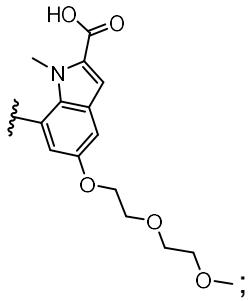
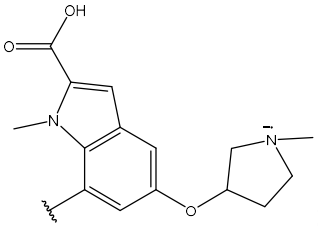
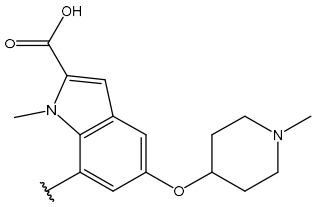
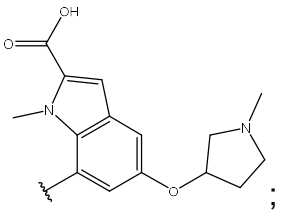
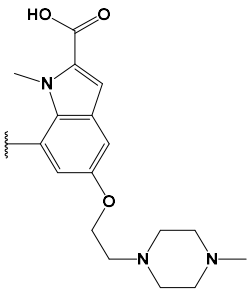
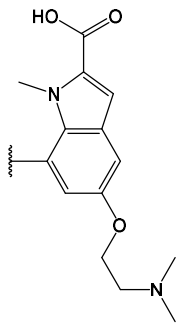
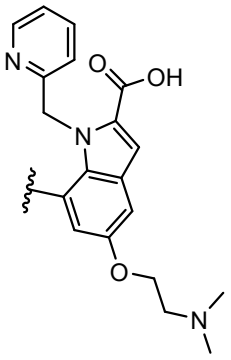
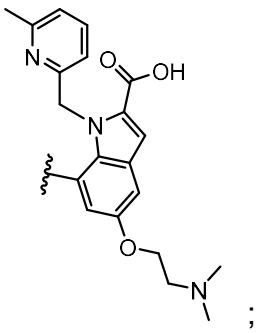
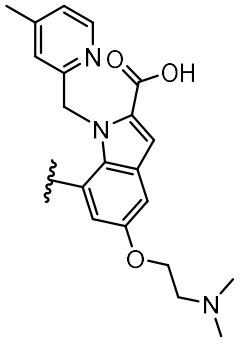
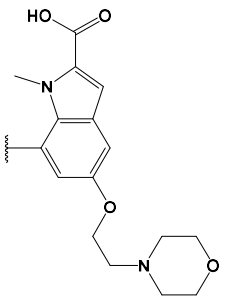
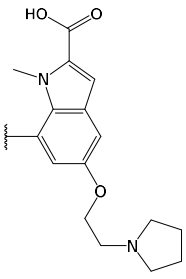
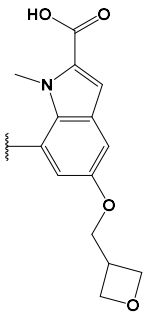
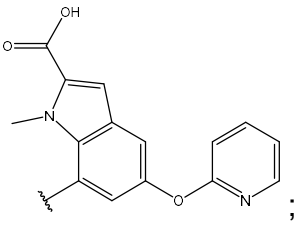
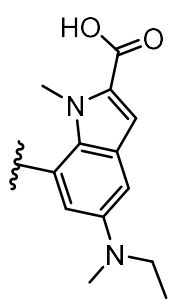
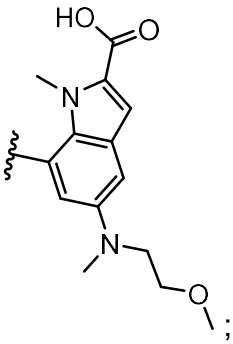
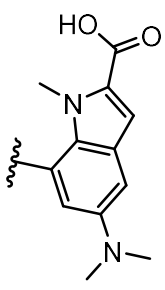
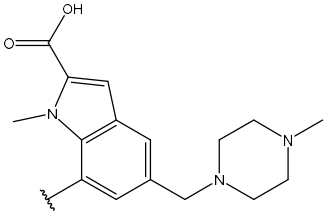
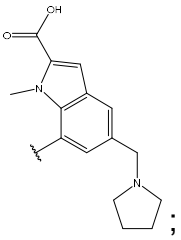
 ;  ;  ;  ;

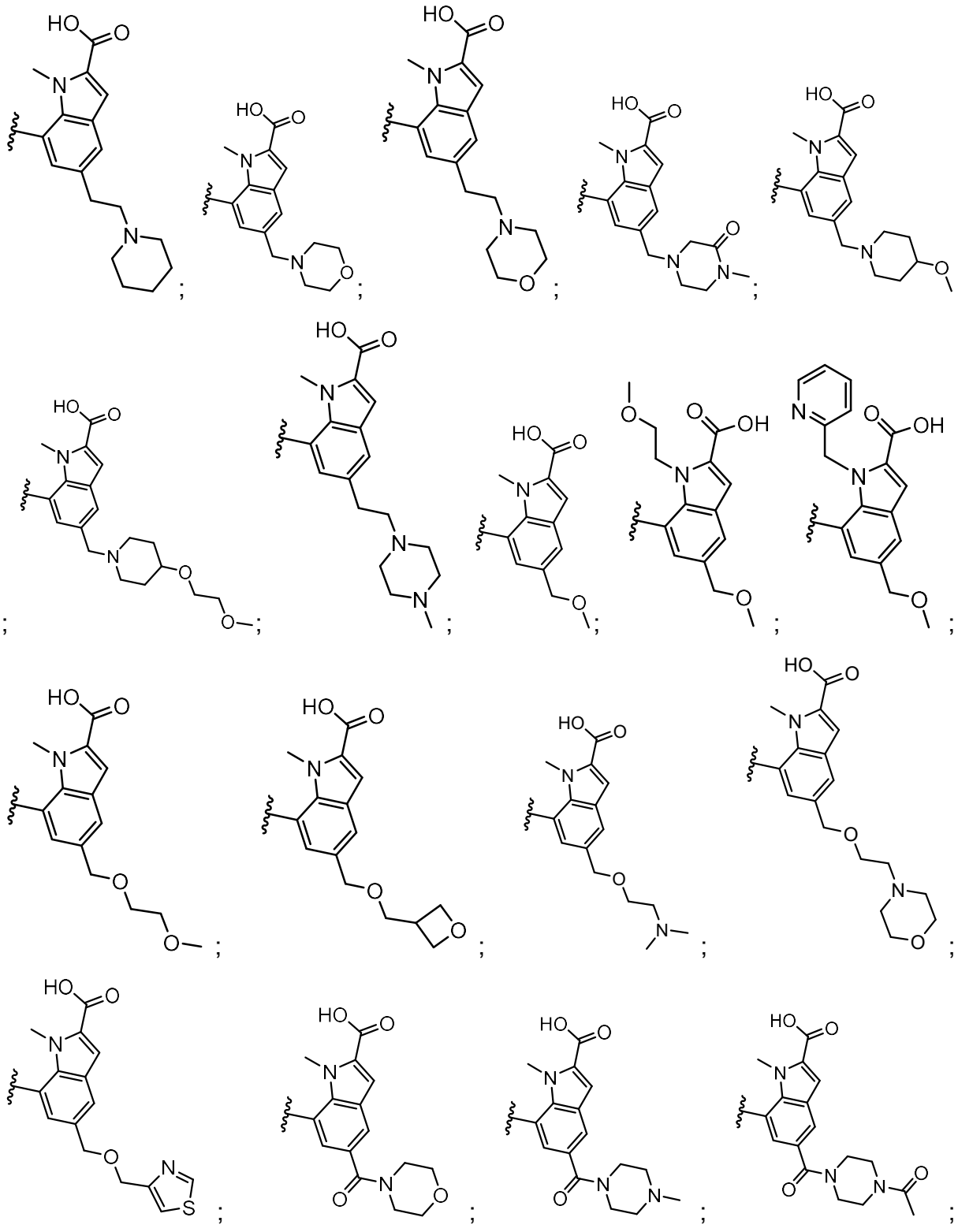
 ;  ;  ;  ;

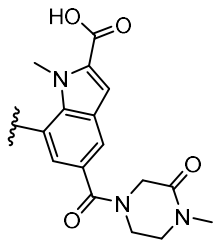
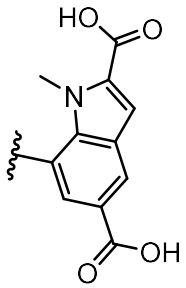
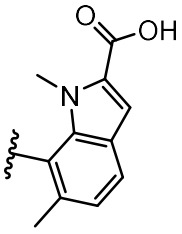
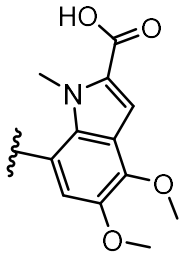
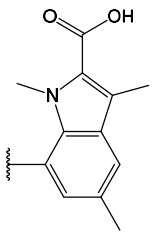
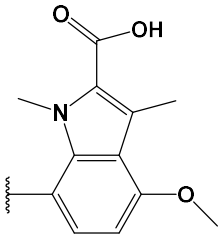
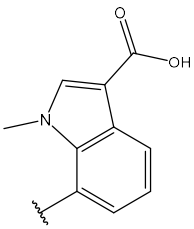
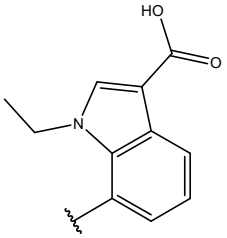
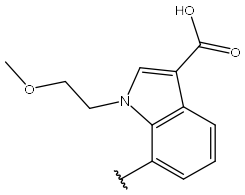
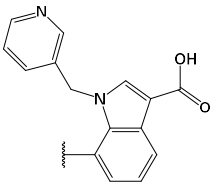
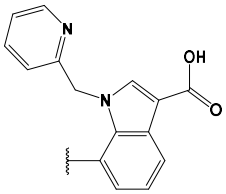
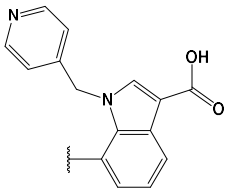
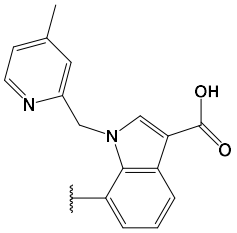
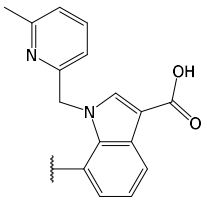
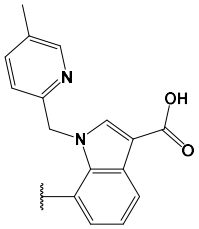
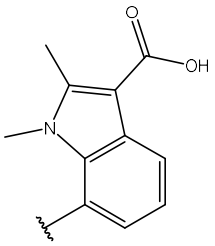
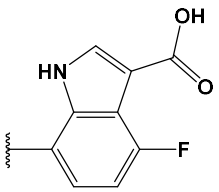
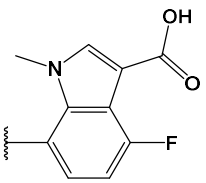
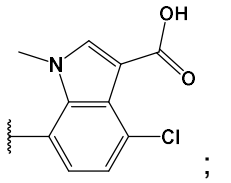
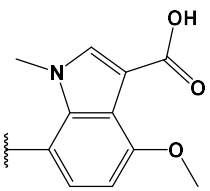
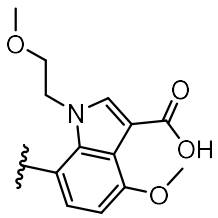
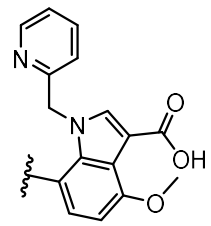
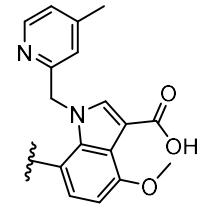
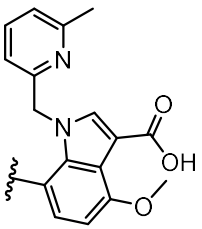
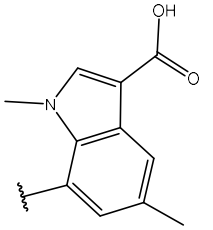
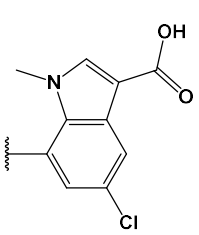
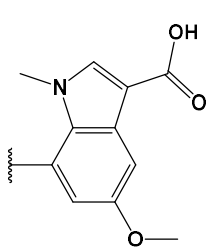
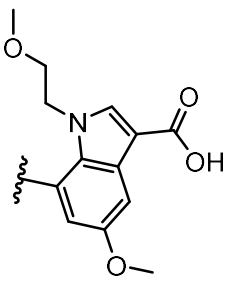
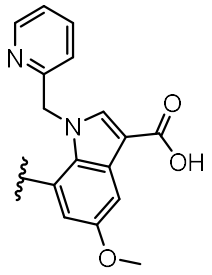
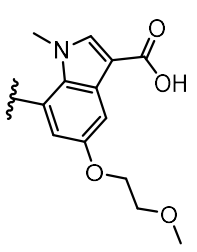

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

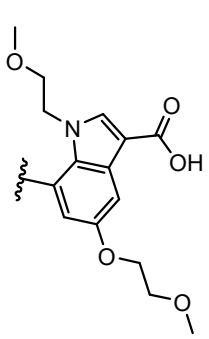
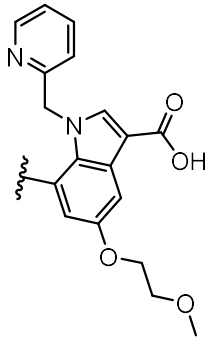
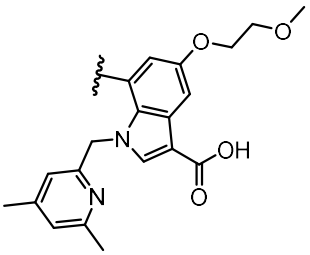
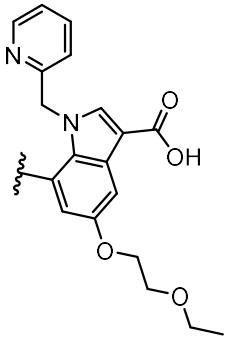
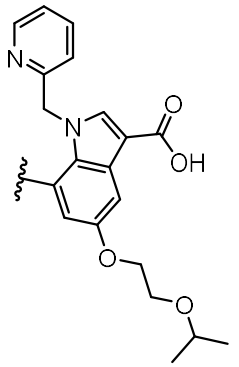
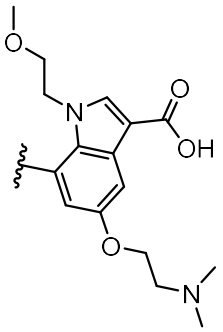
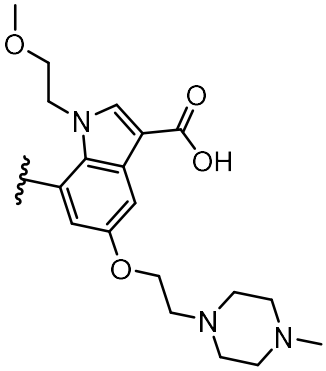
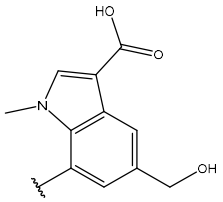
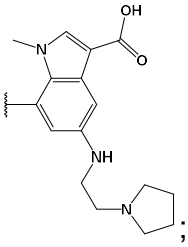
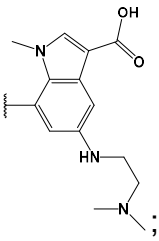
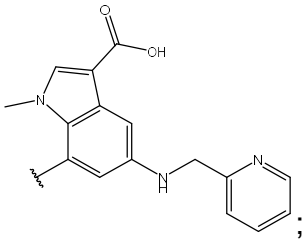
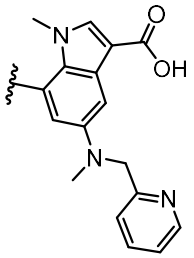
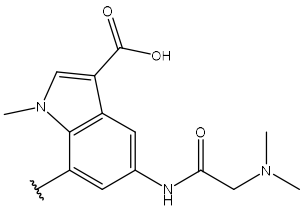
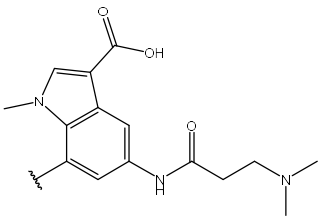
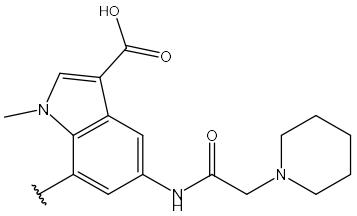
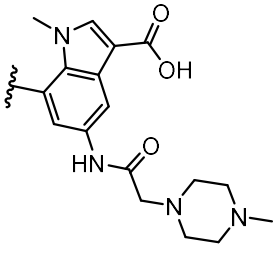
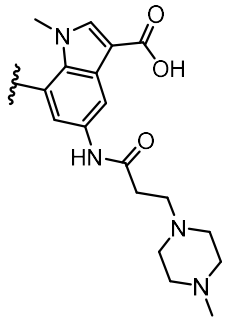
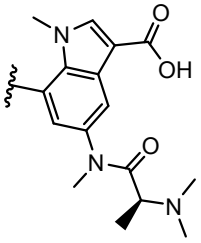
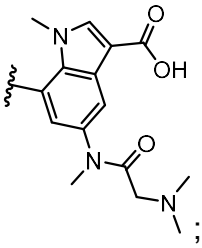
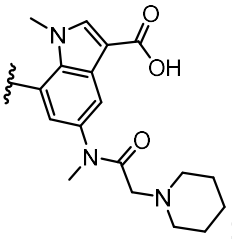
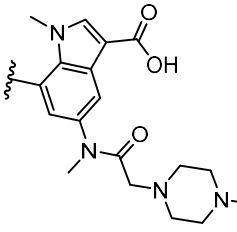
;

;

;

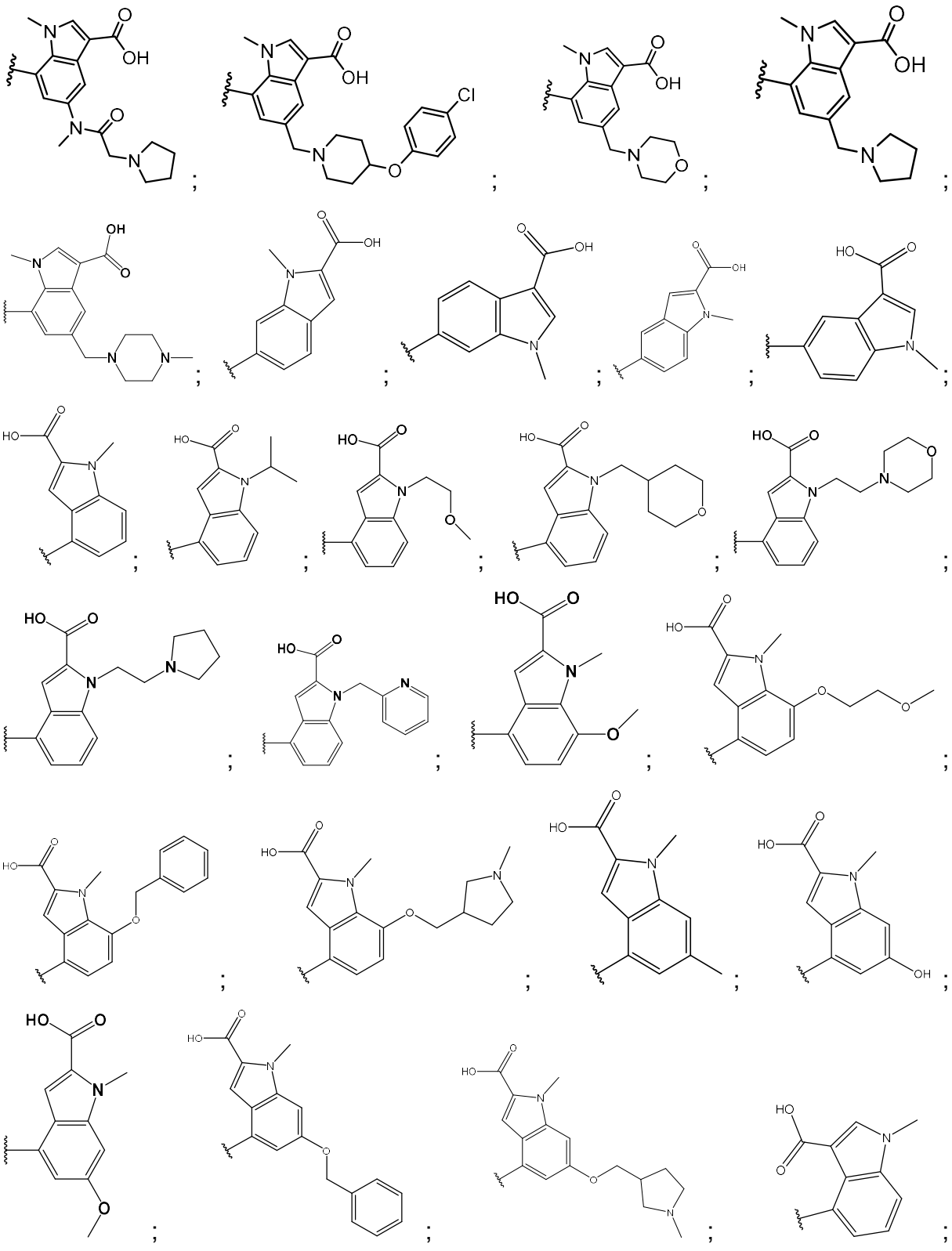

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;


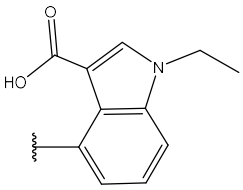
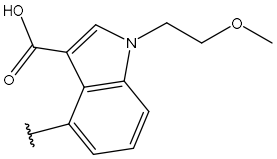
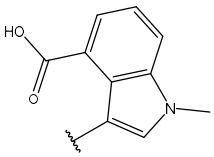
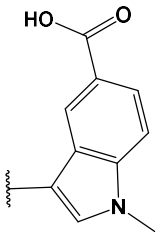
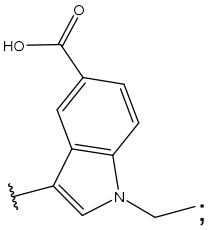
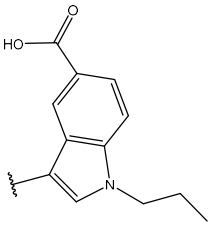
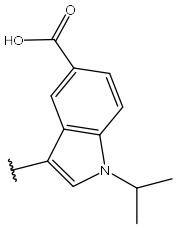
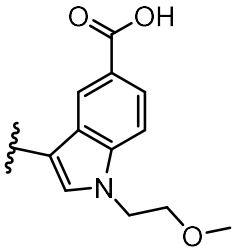
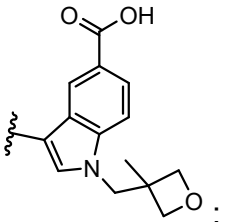
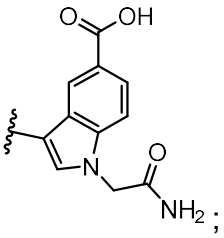
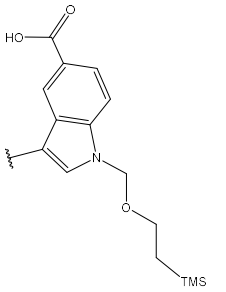
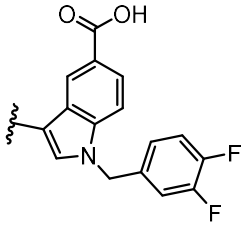
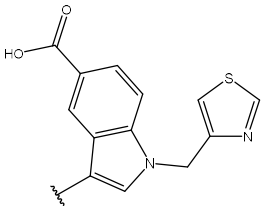
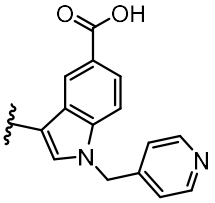
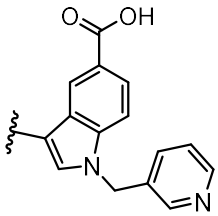
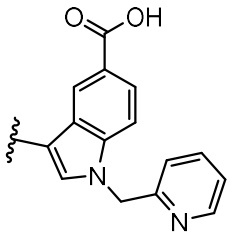
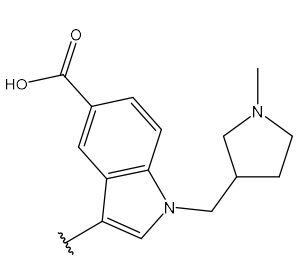
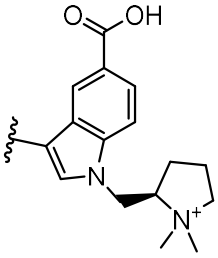
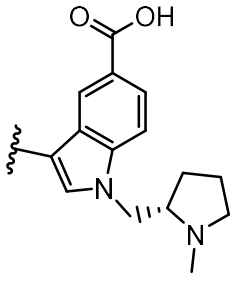
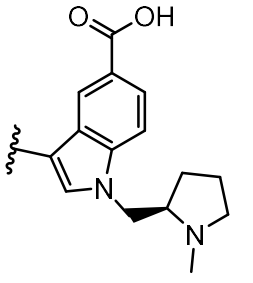
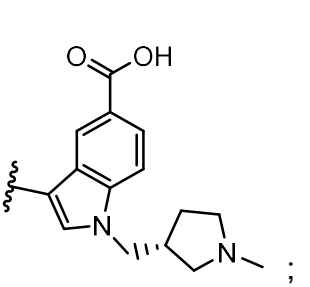
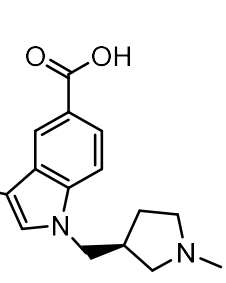
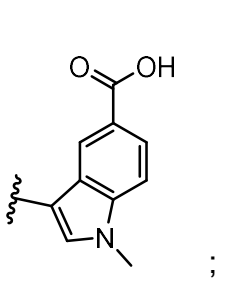
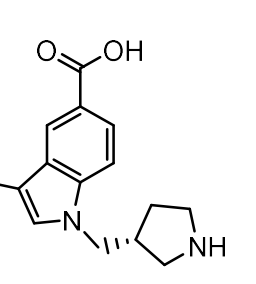
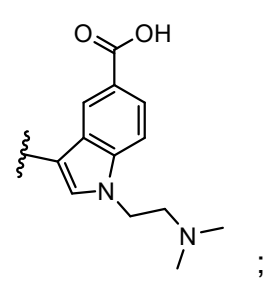
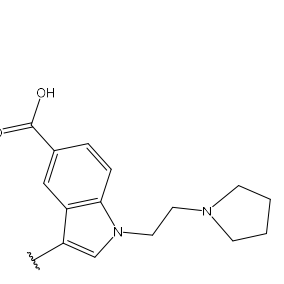

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;




;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;



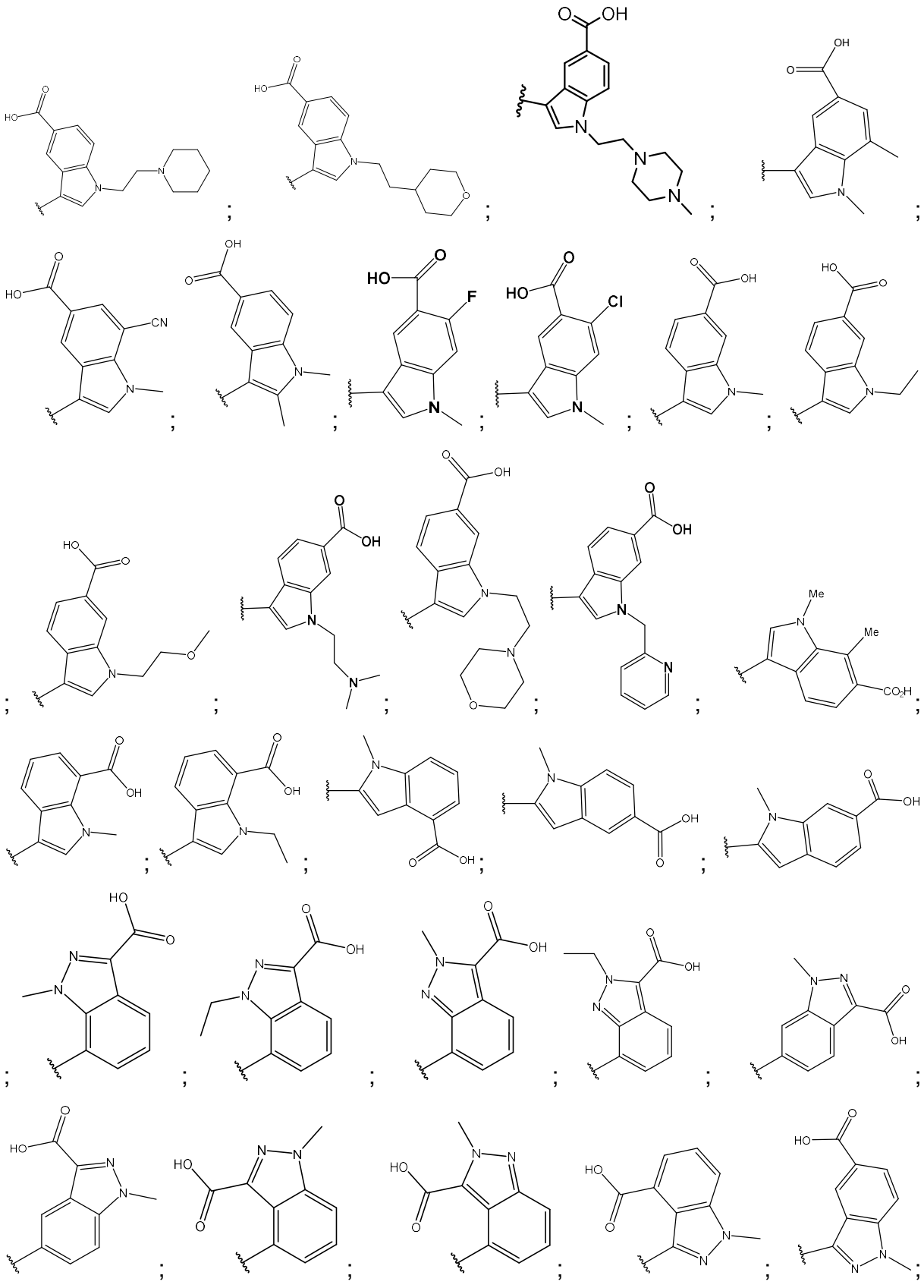

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

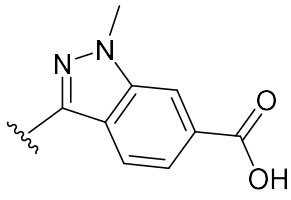
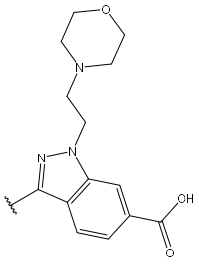
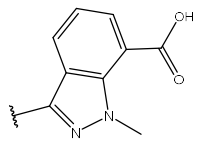
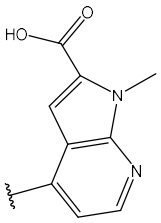
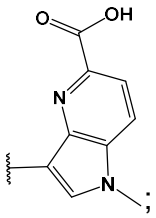
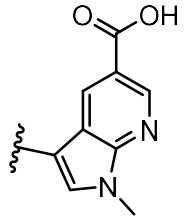
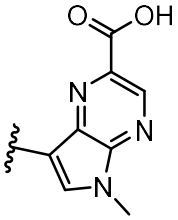
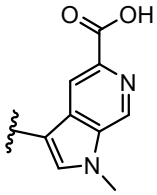
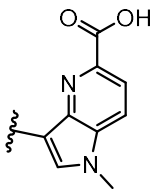
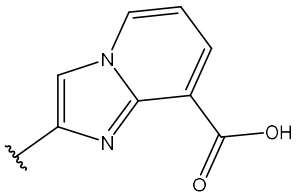
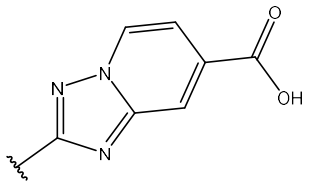
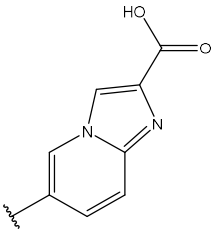
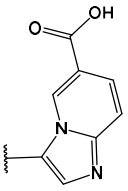
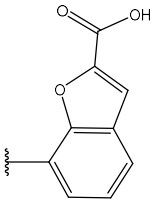
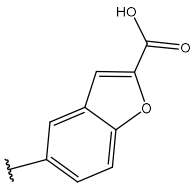
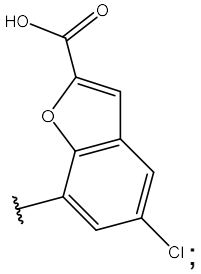
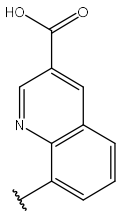
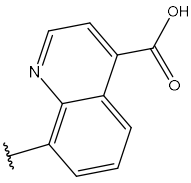
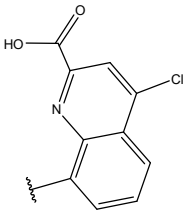
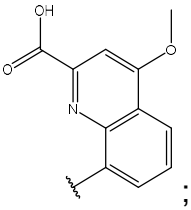
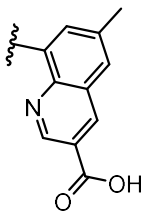
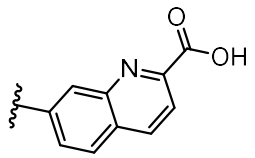
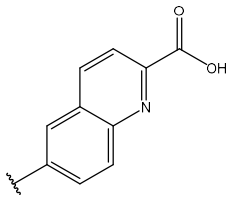
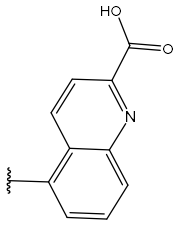
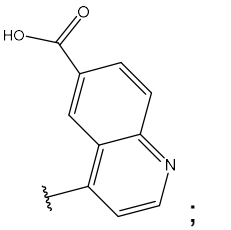
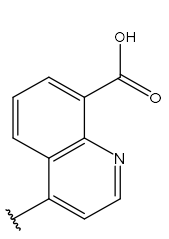
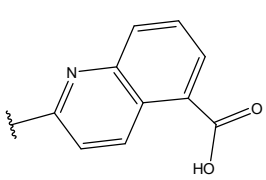
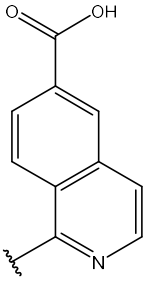
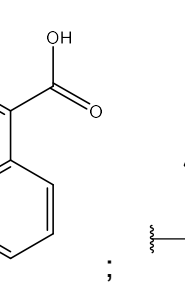
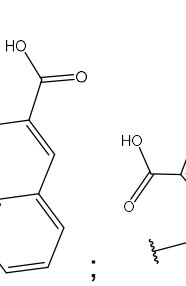
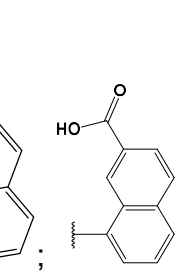
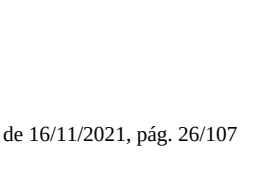
;

;

;

;




;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

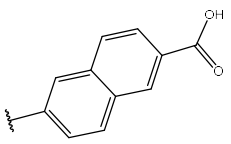
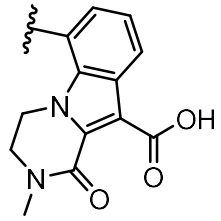
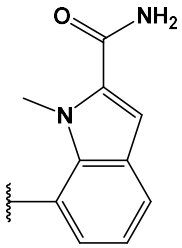
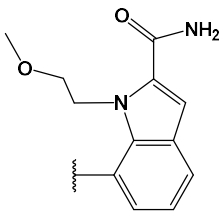
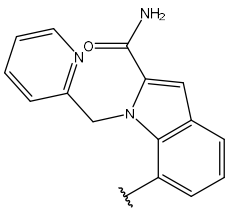
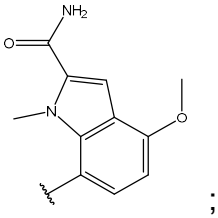
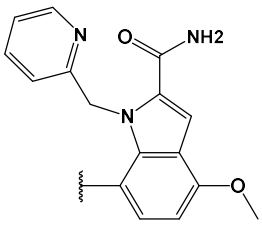
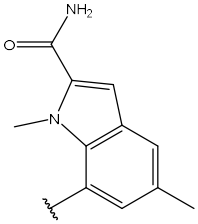
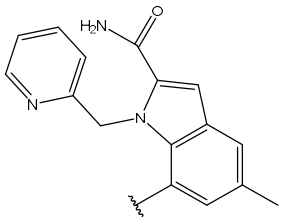
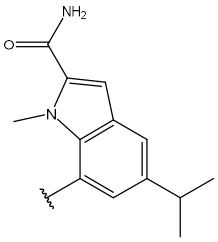
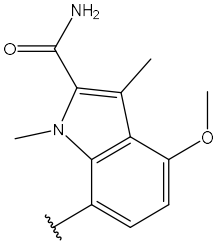
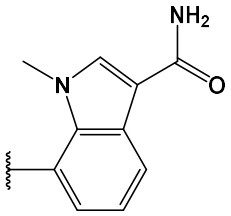
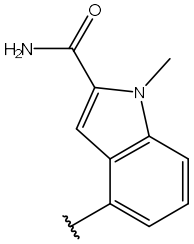
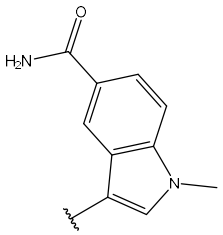
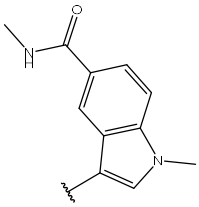
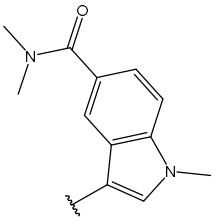
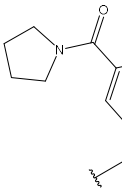
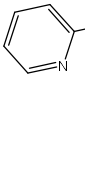
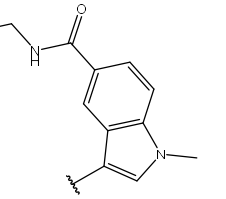
;

;

;

;

;

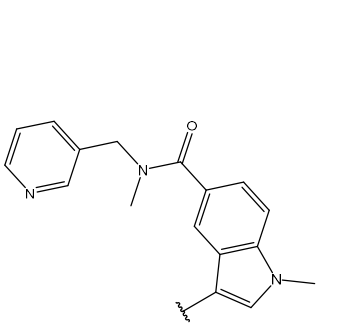
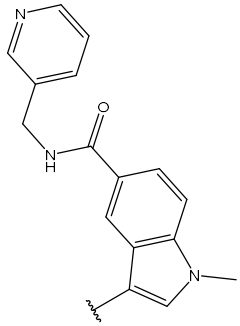
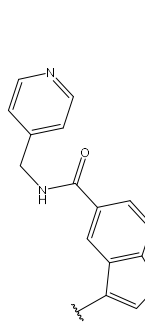
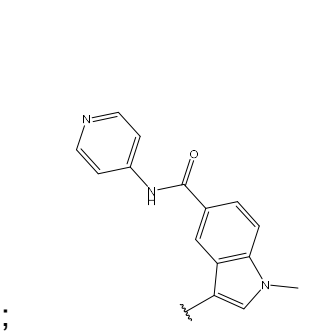
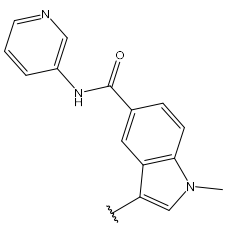
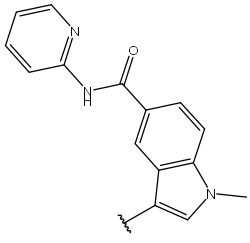
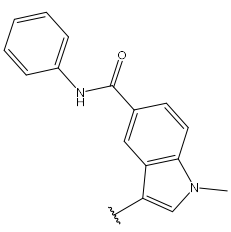
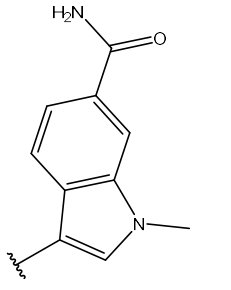

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

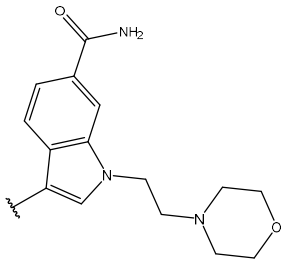
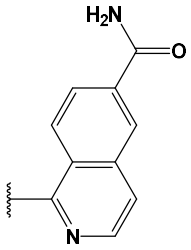
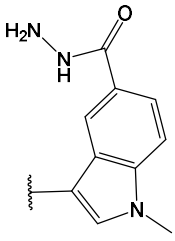
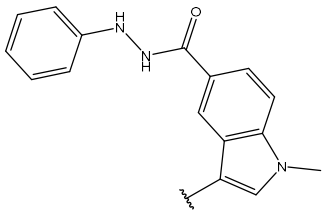
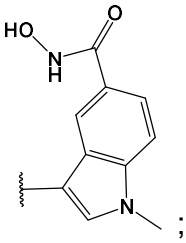
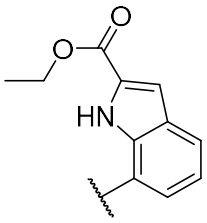
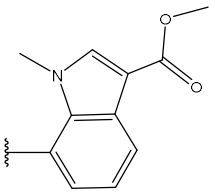
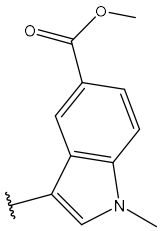
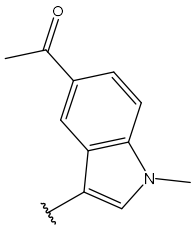
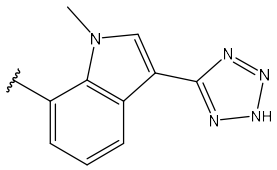
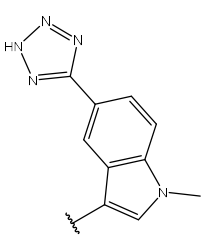
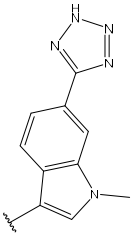
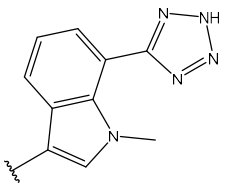
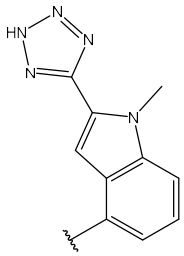
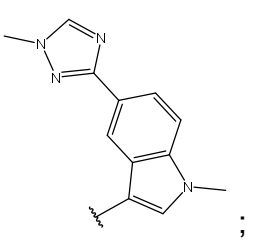
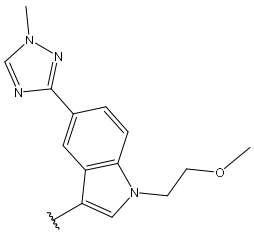
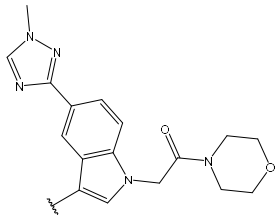
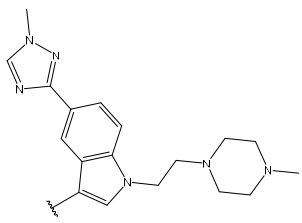
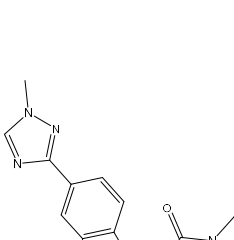
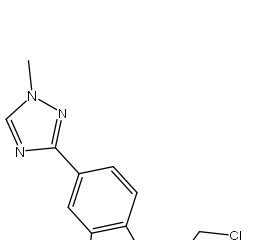
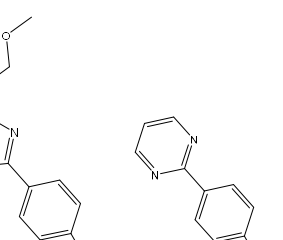
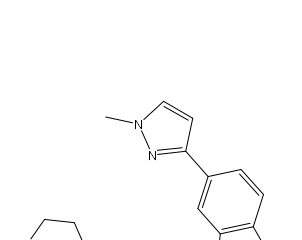
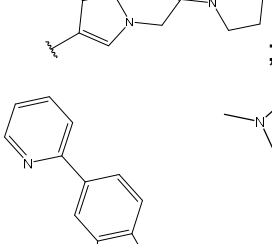
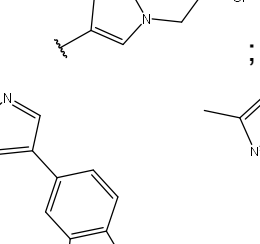
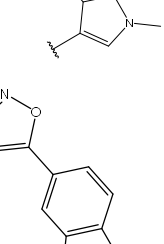
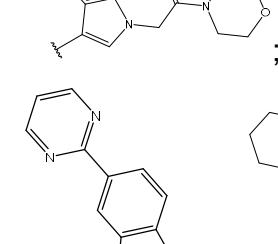
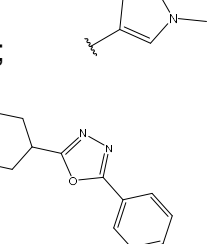
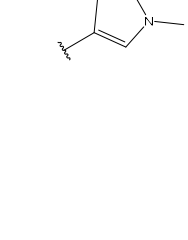
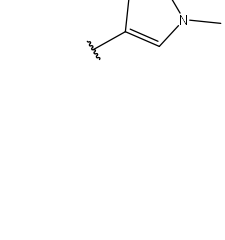
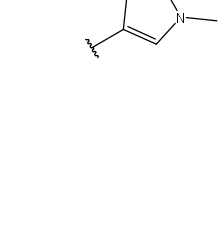
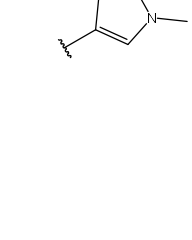
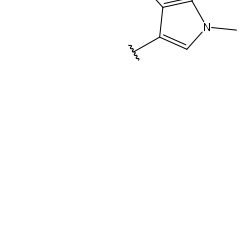
;

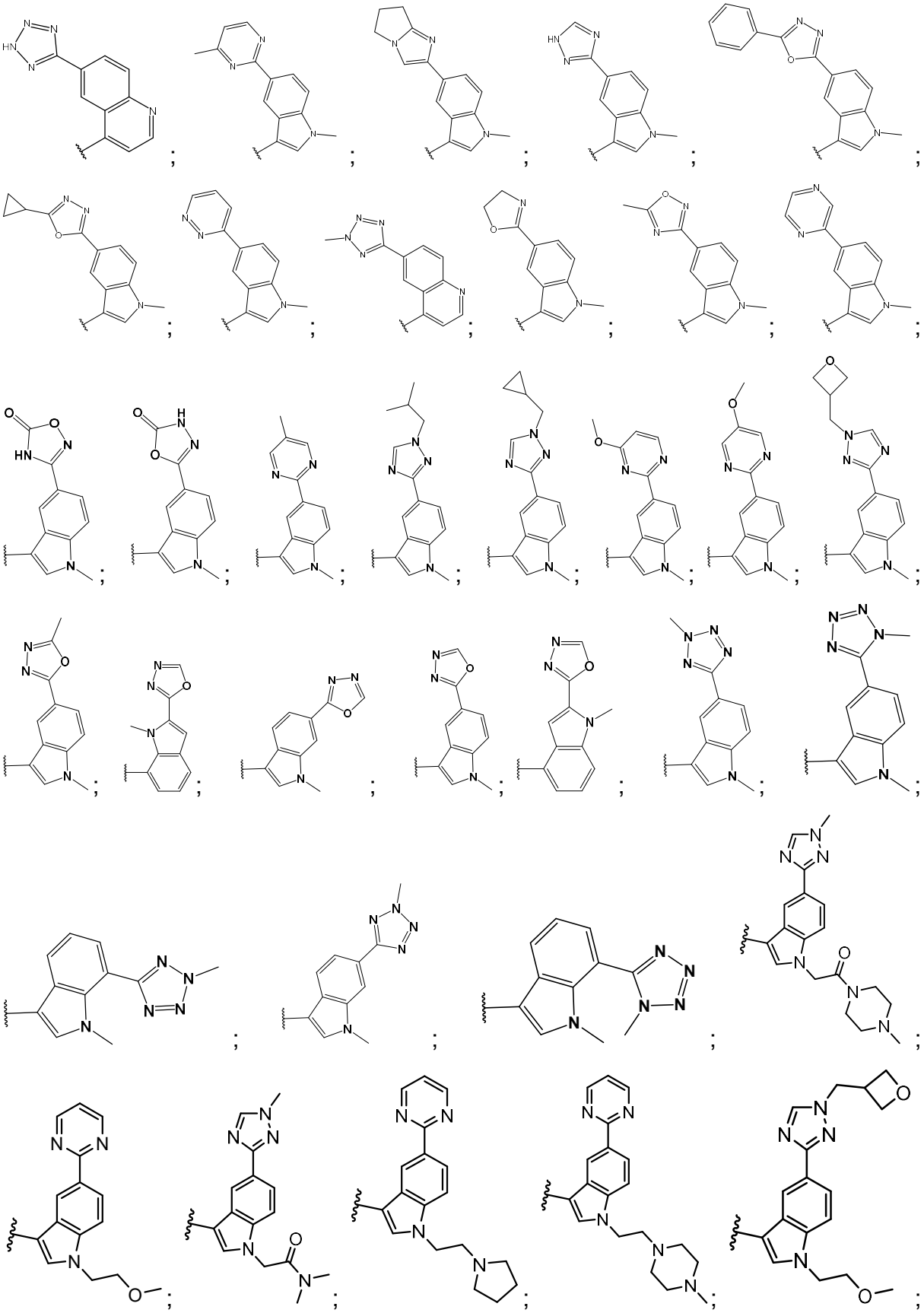
;

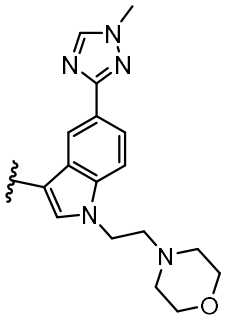
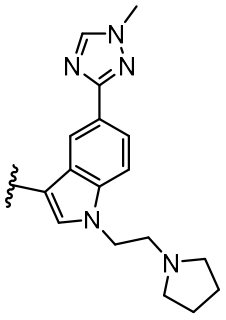
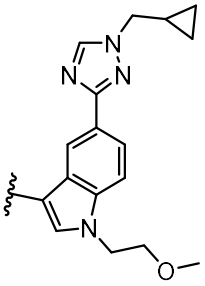
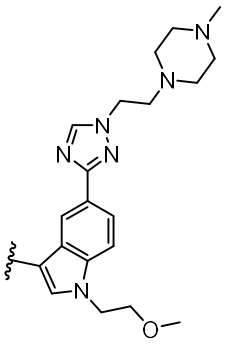
;

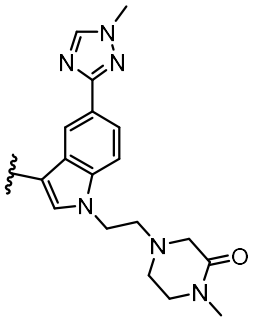
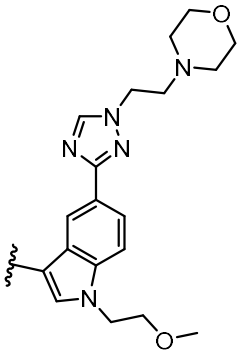
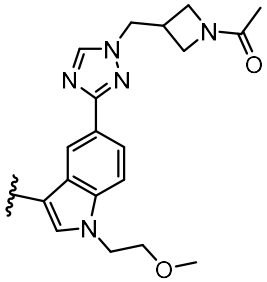
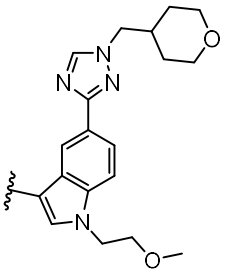
;

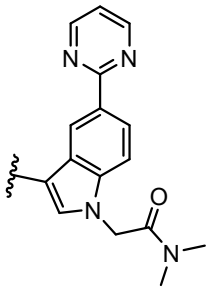
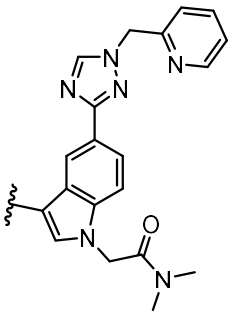
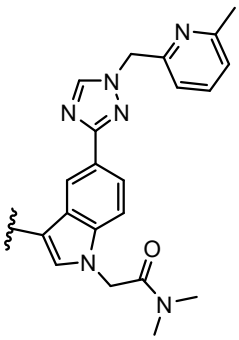
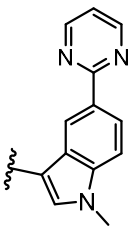
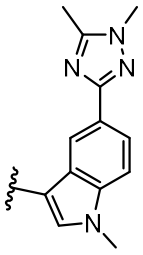
;

;

;

;

;

;

;

;

;

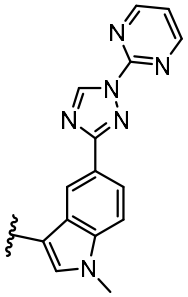
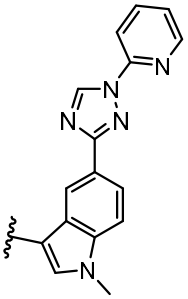
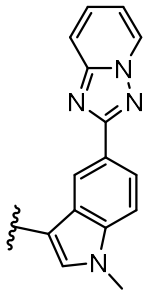
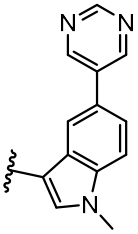
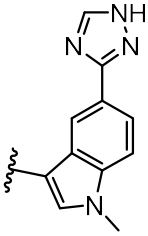
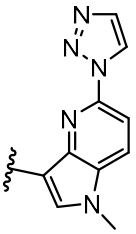
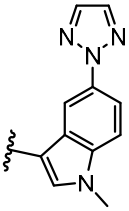

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

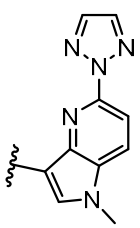
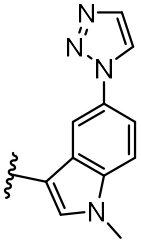
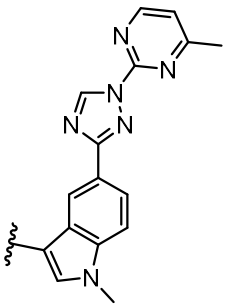
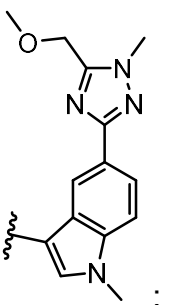
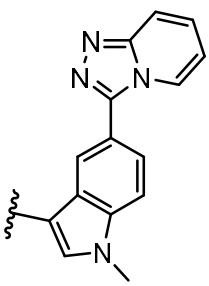
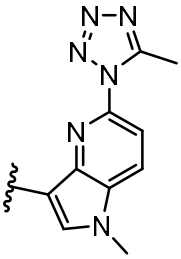


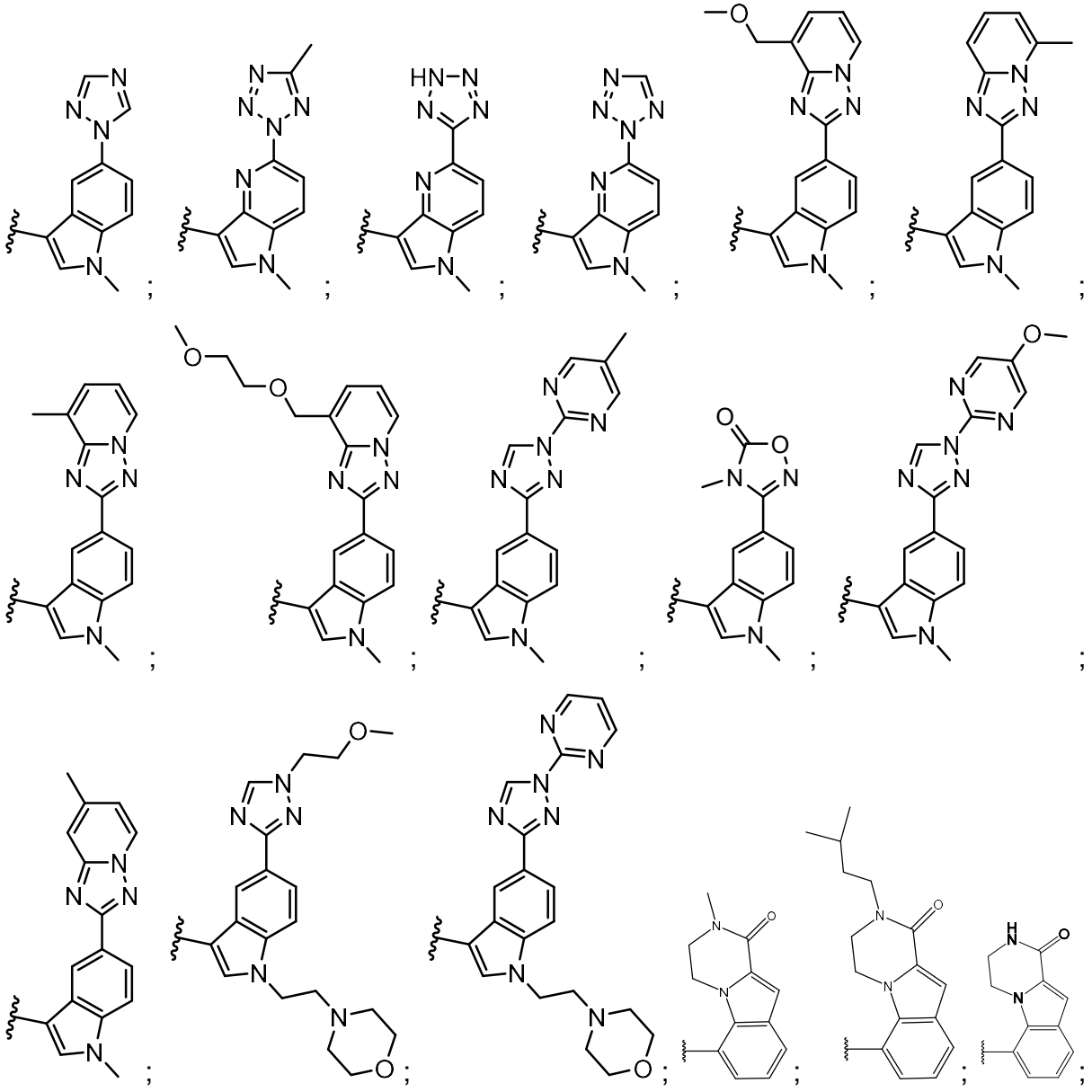

;

;

;

;


;

;

;

;

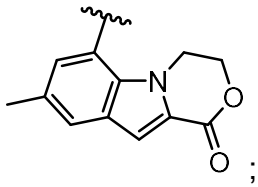

;

;

;

;

;


;

;

;

;

;

;

;


;

;

;

;

;

;

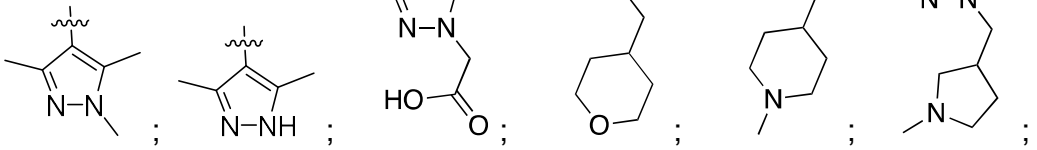


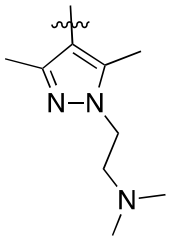
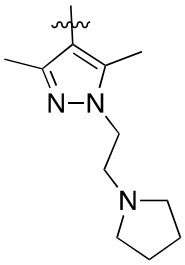
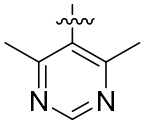
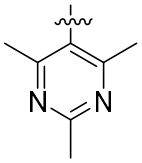
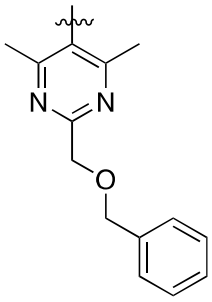
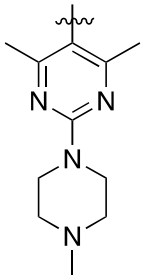
ou

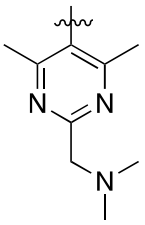
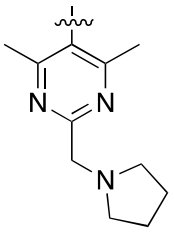
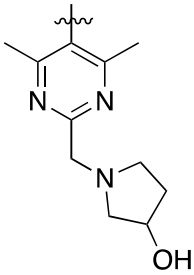
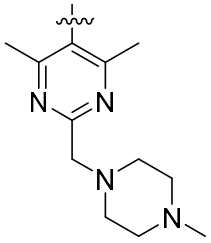
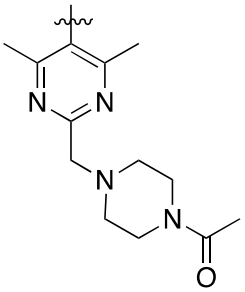


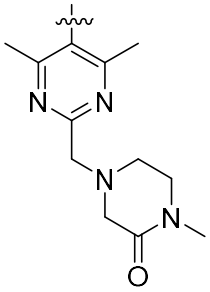
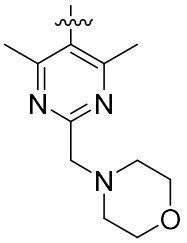
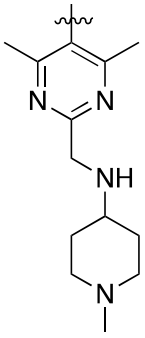
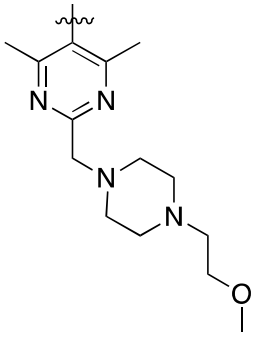
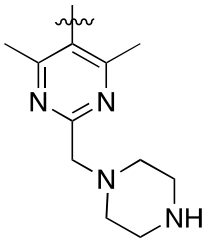
e

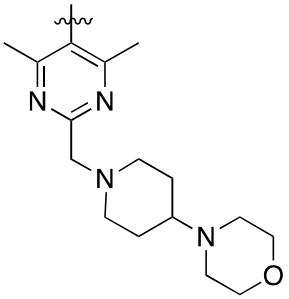
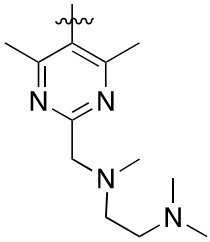
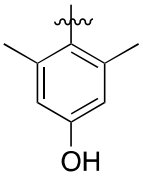
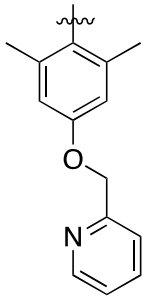
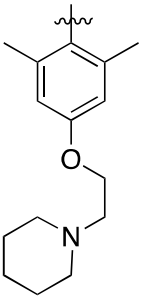
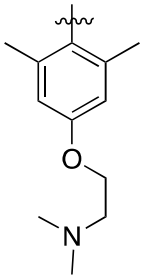
R^7 é

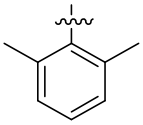


 ;  ;  ;  ;  ;  ;

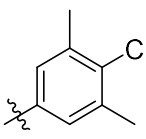
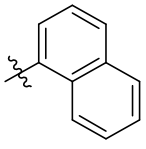
 ;  ;  ;  ;  ;

 ;  ;  ;  ;  ;

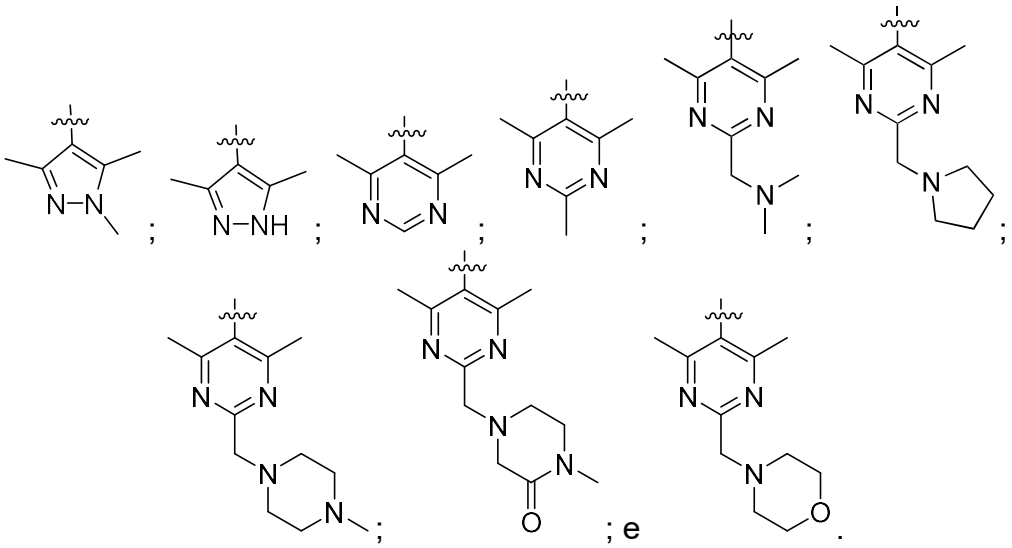
 ;  ;  ;  ;  ;  ;

ou  .

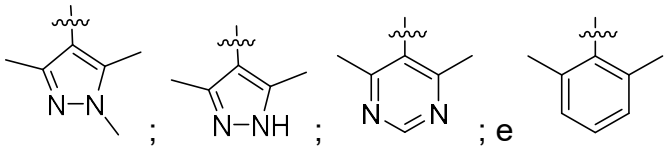
2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^3 é selecionado de

 ; e  .

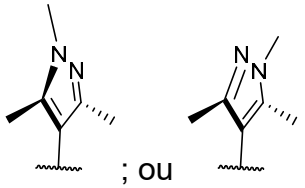
3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^7 é selecionado de:



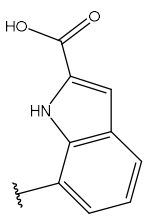
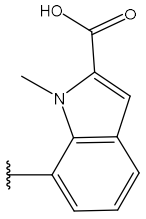
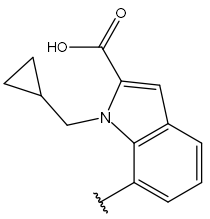
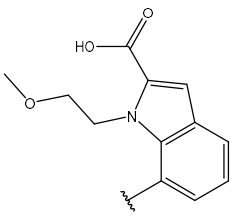
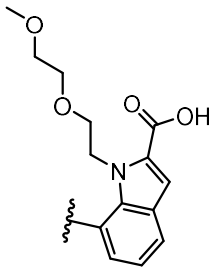
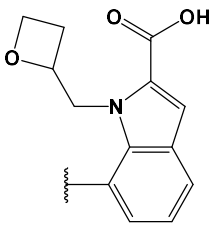
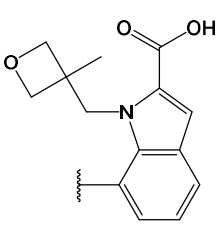
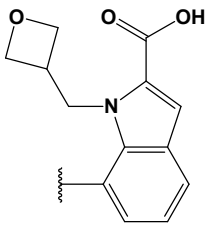
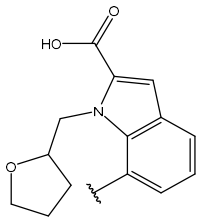
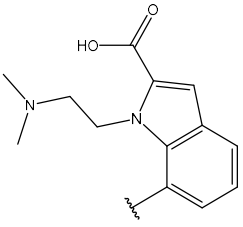
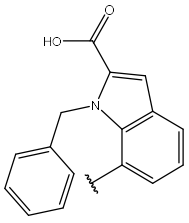
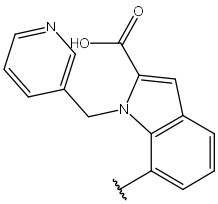
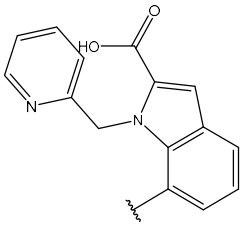
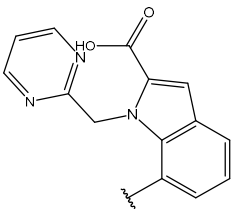
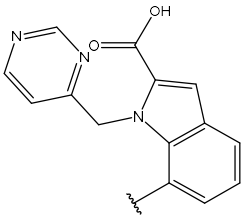
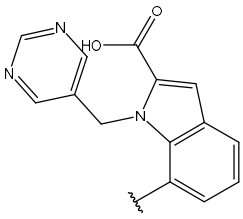
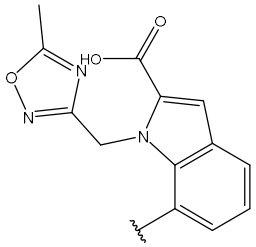
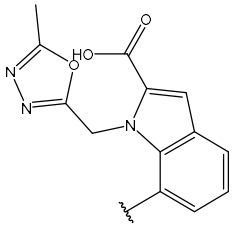
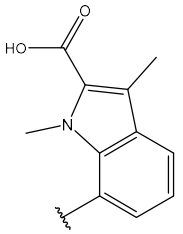
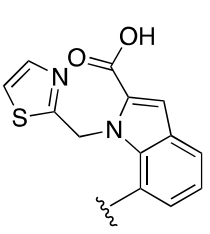
4. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^7 é selecionado de:



5. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^7 é



6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que L^4-R^w é

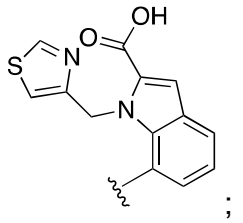
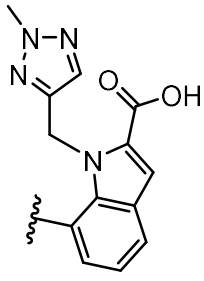
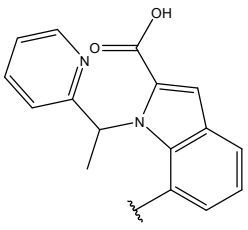
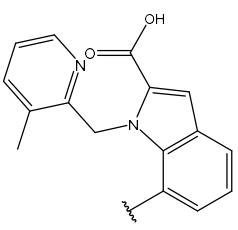
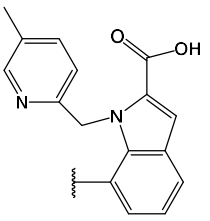
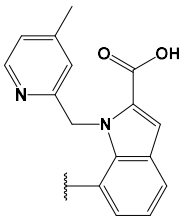
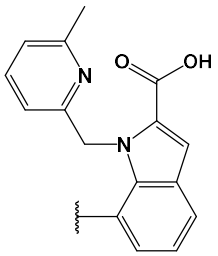
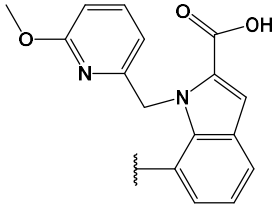
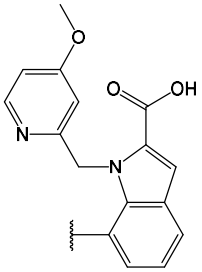
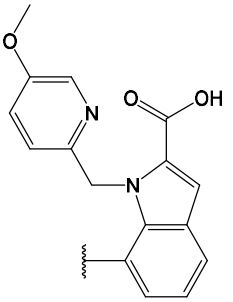

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

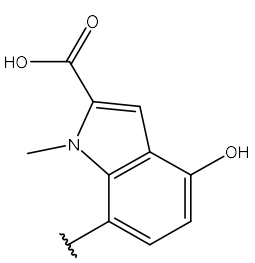
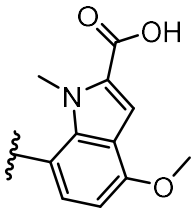
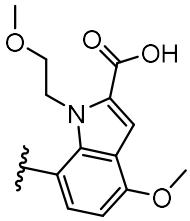
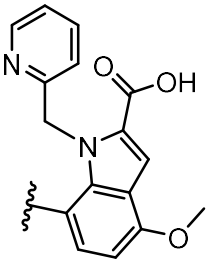
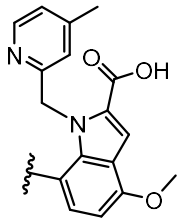
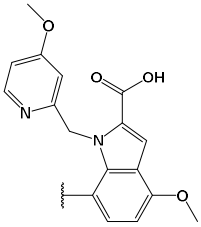
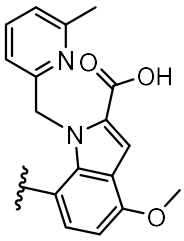
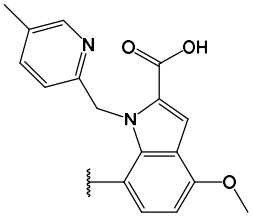
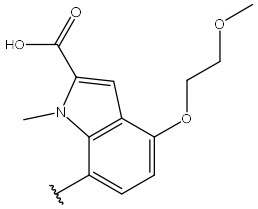
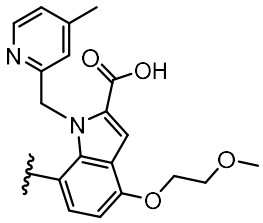
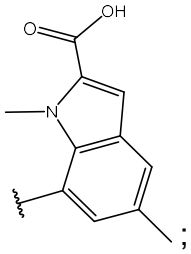
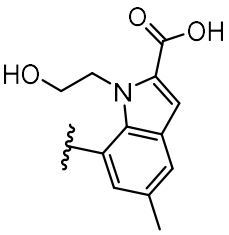
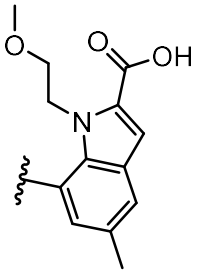
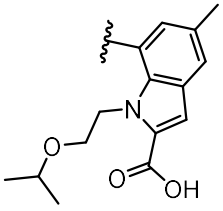
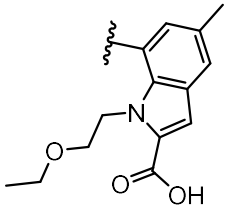
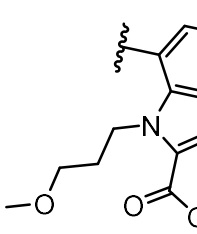
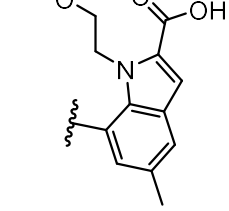
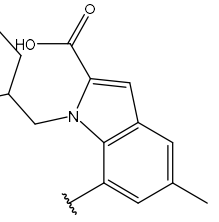
;

;

;

;

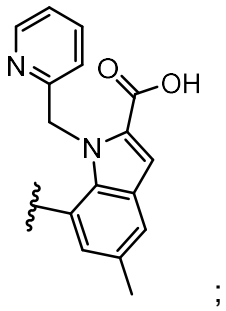
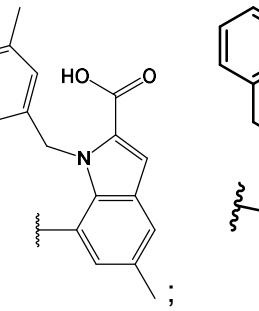
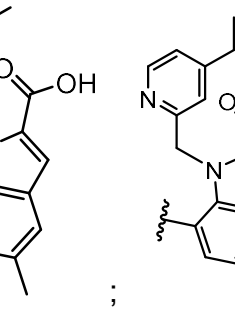
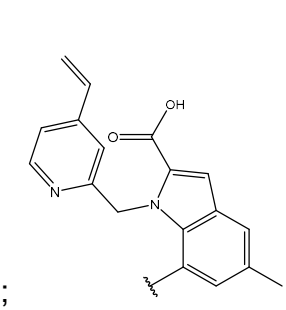
;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

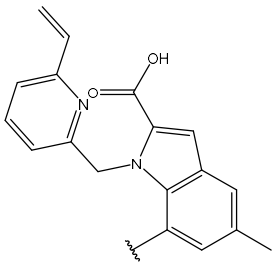
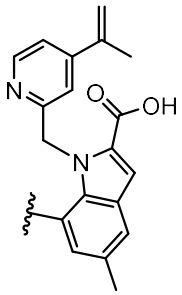
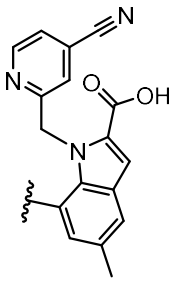
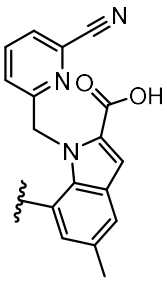
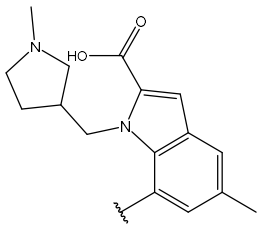
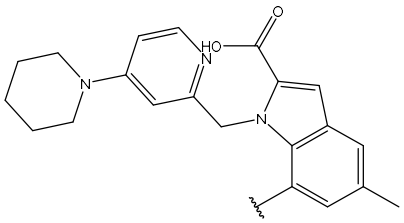
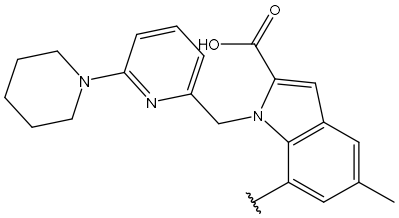
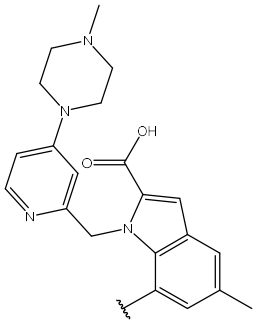
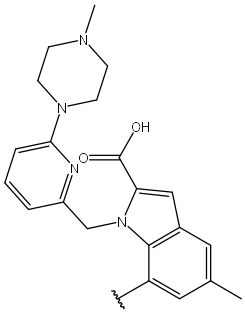
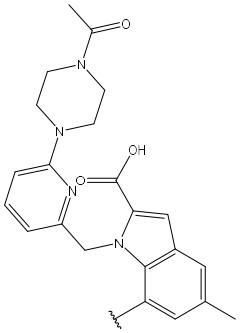
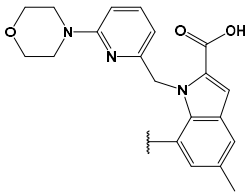
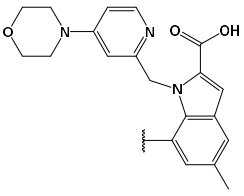
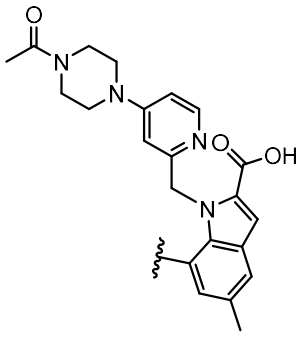
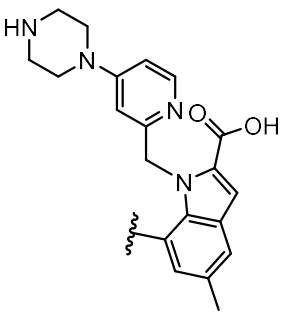
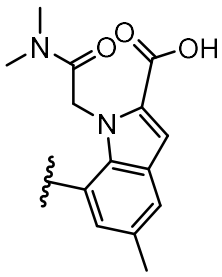
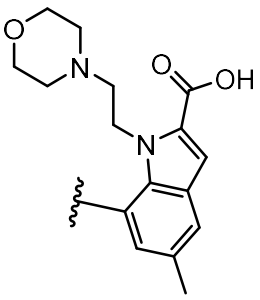
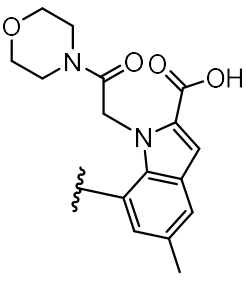
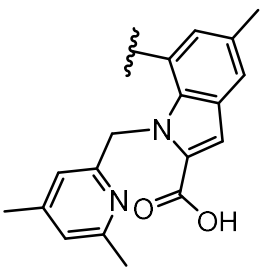
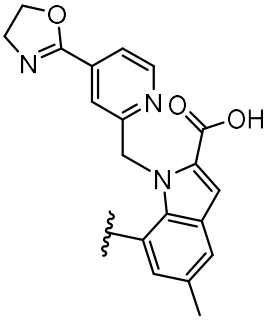
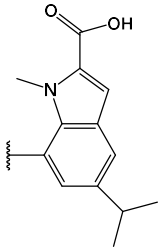
;

;

;

;

;

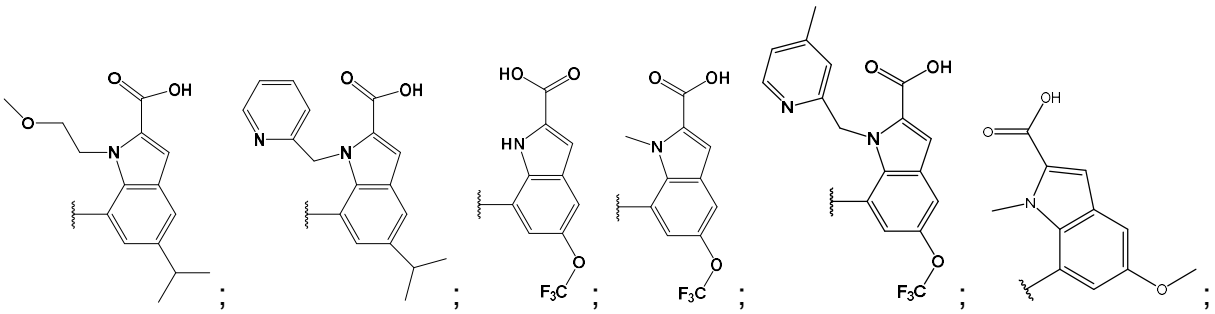
;

;

;

;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

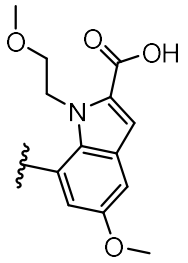
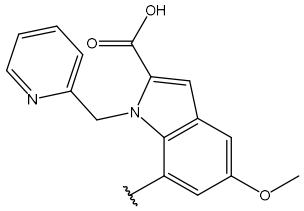
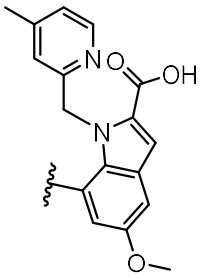
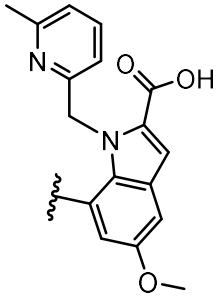
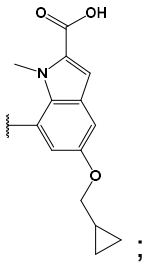
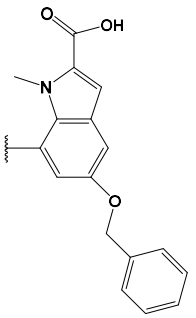
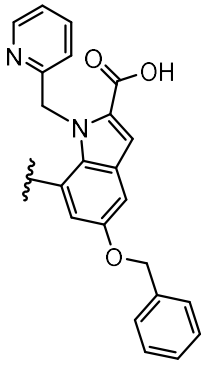
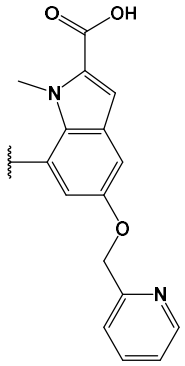
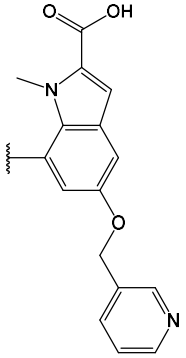
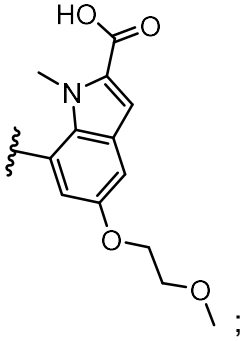
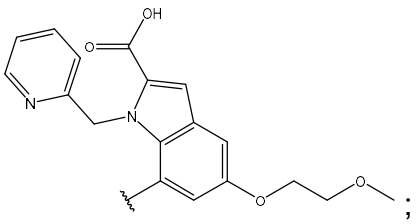
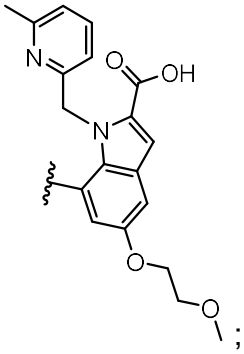
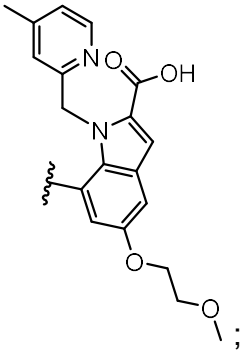
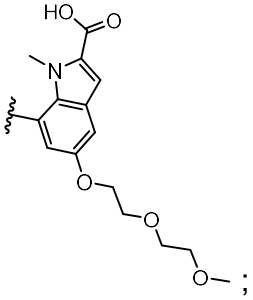
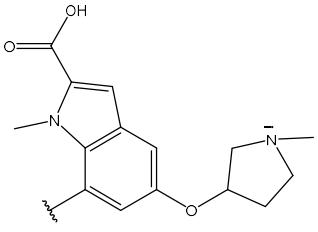
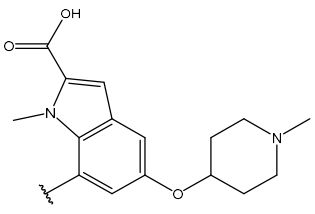
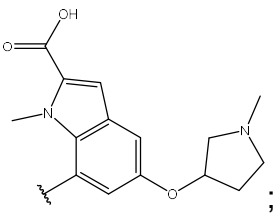
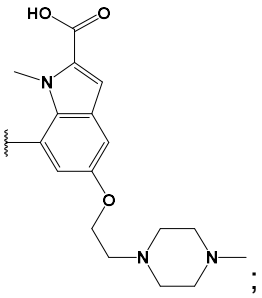

;

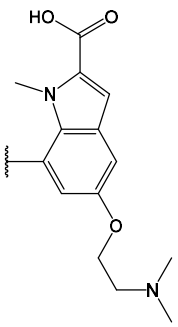
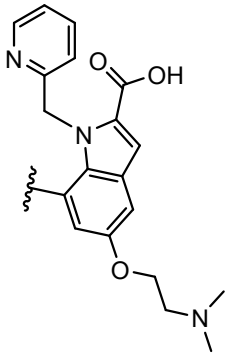
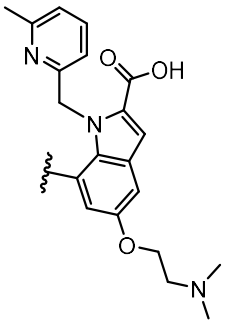
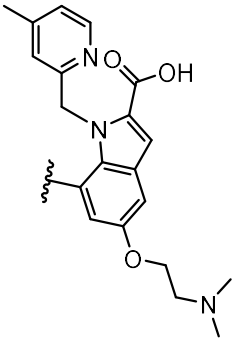
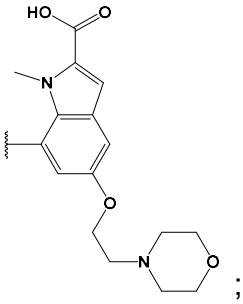
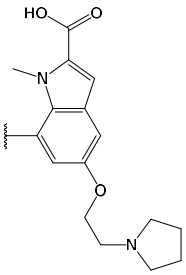
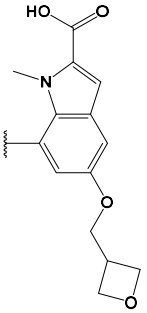
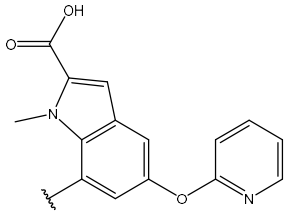
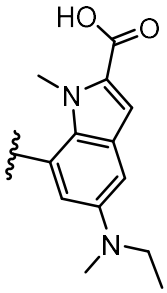
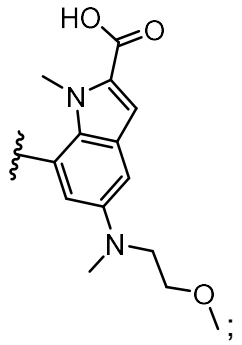
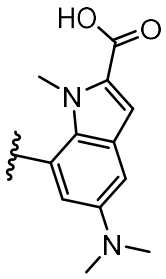
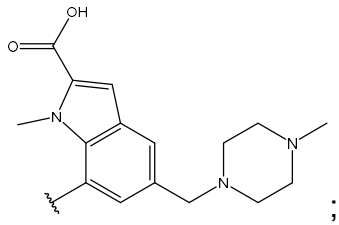
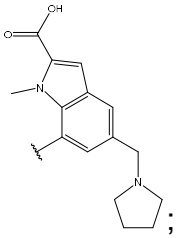
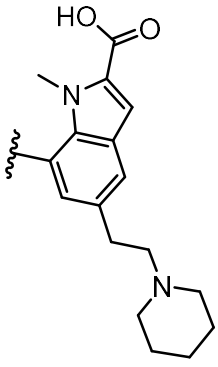
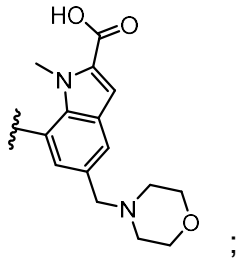
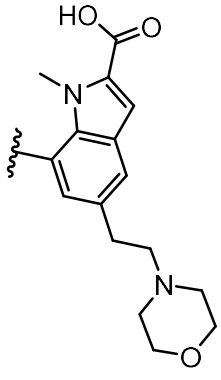
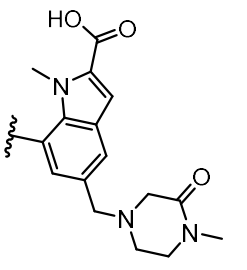
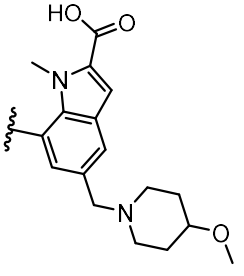
;

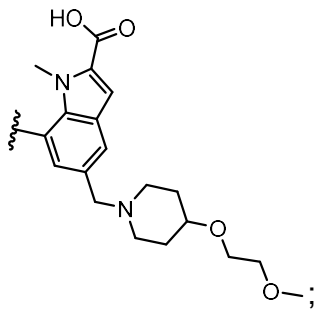
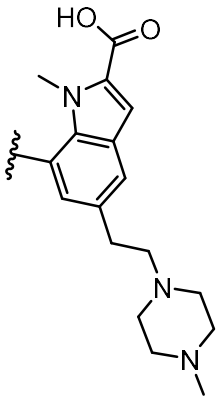
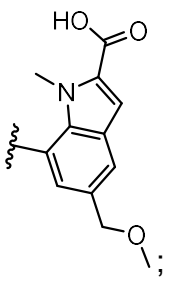
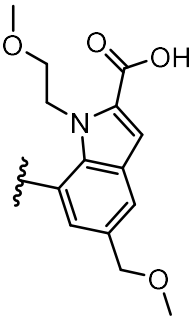
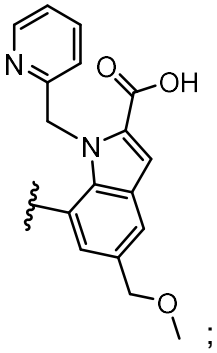
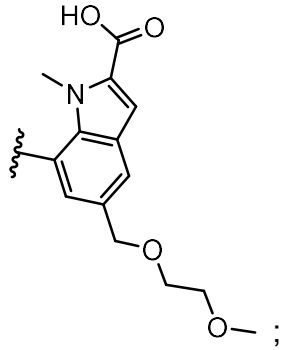
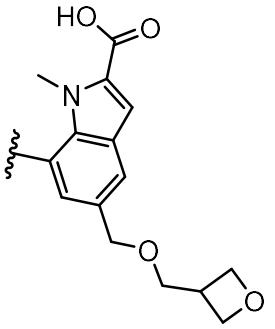
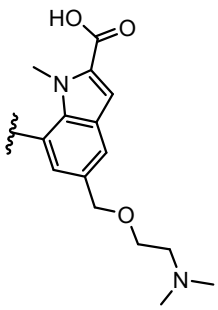
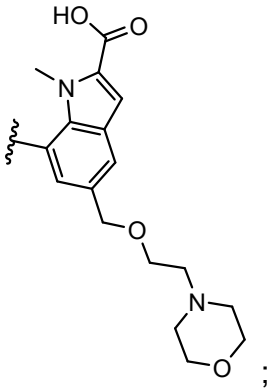
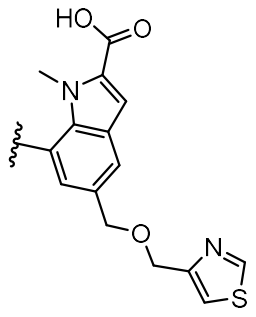
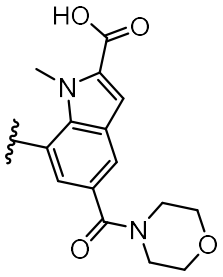
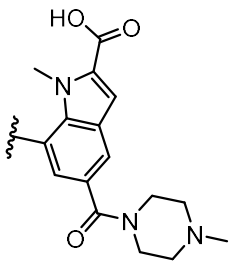
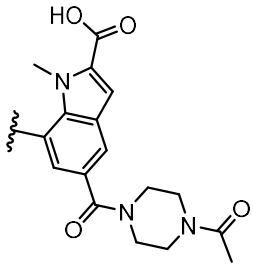
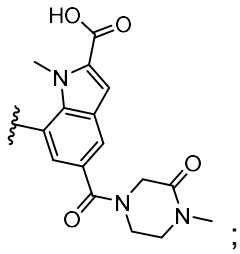
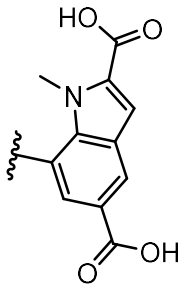
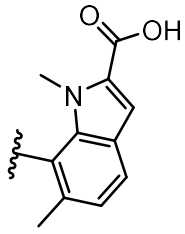
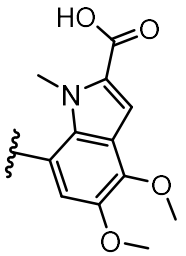
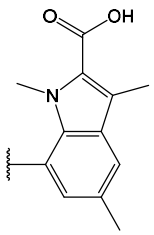
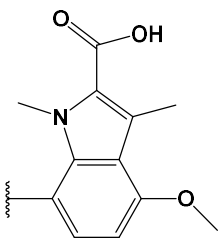
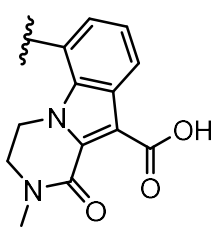
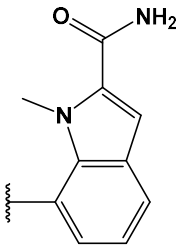
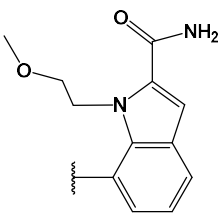
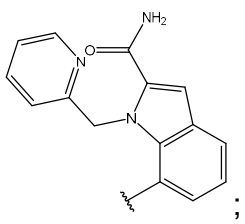
;

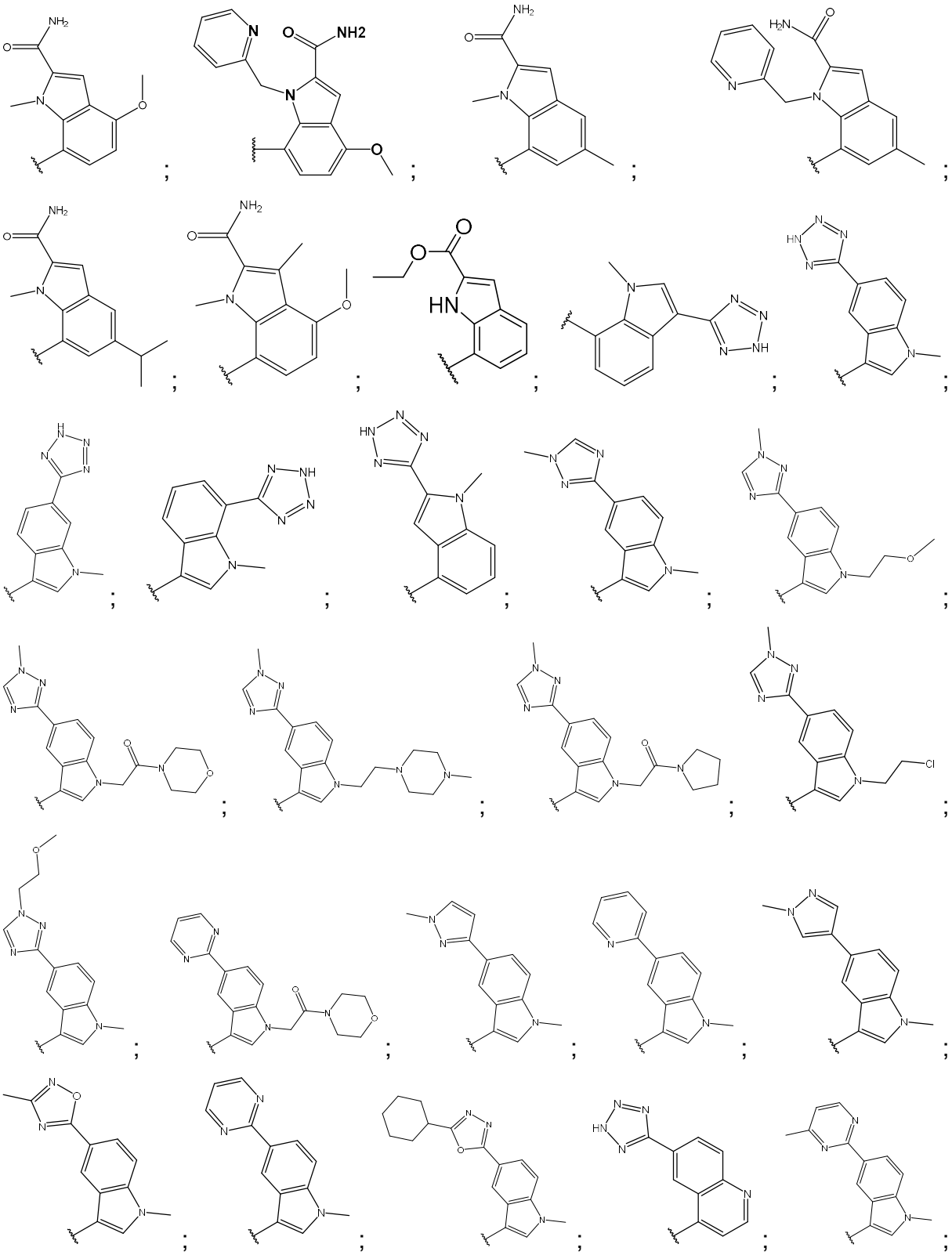
;

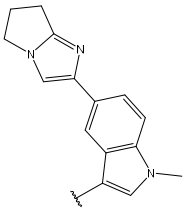
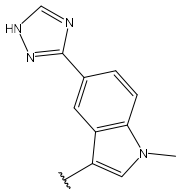
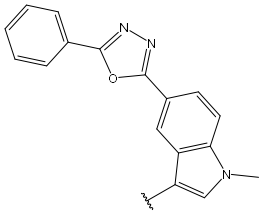
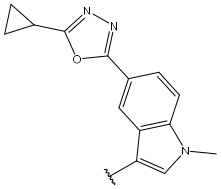
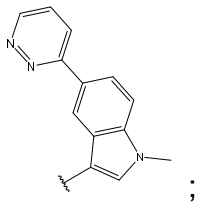
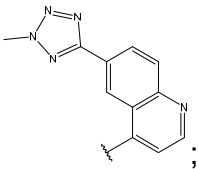
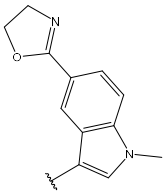
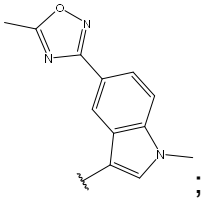
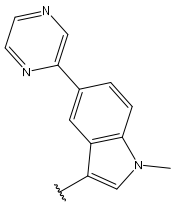
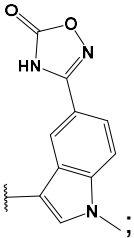
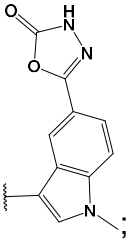
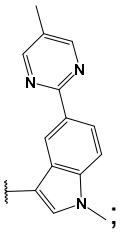
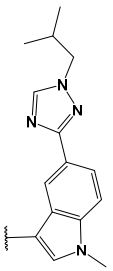
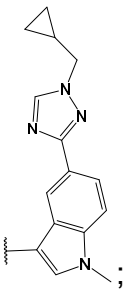
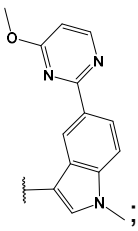
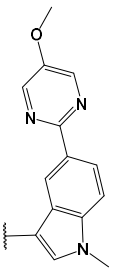
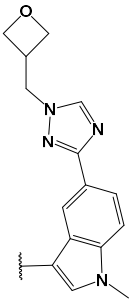
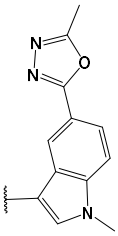
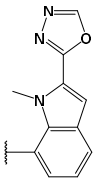
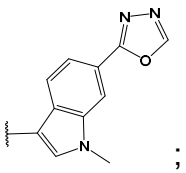
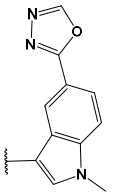
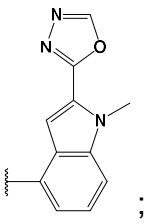
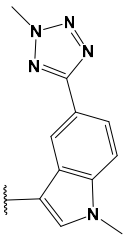
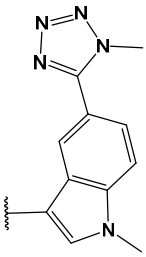
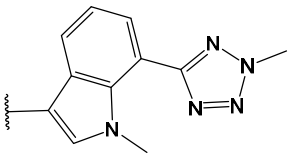
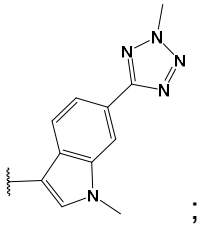
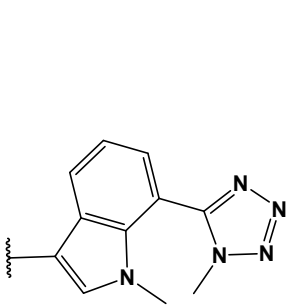
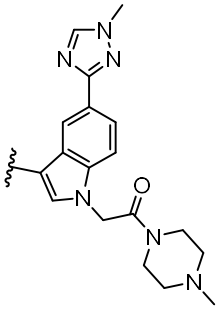
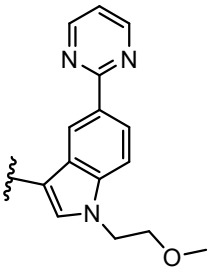
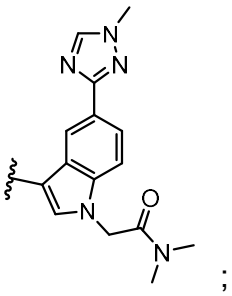
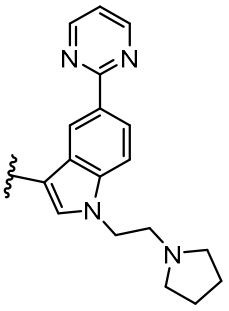
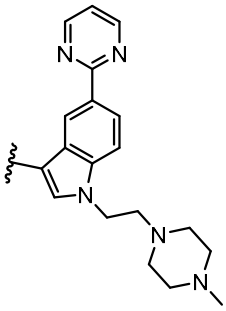
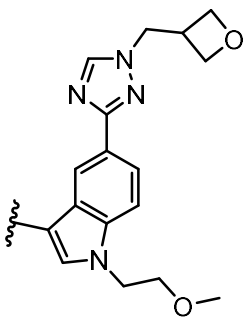
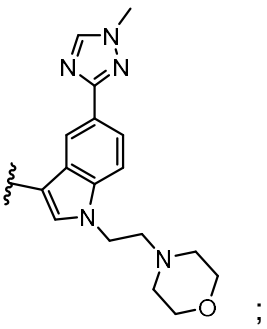
;

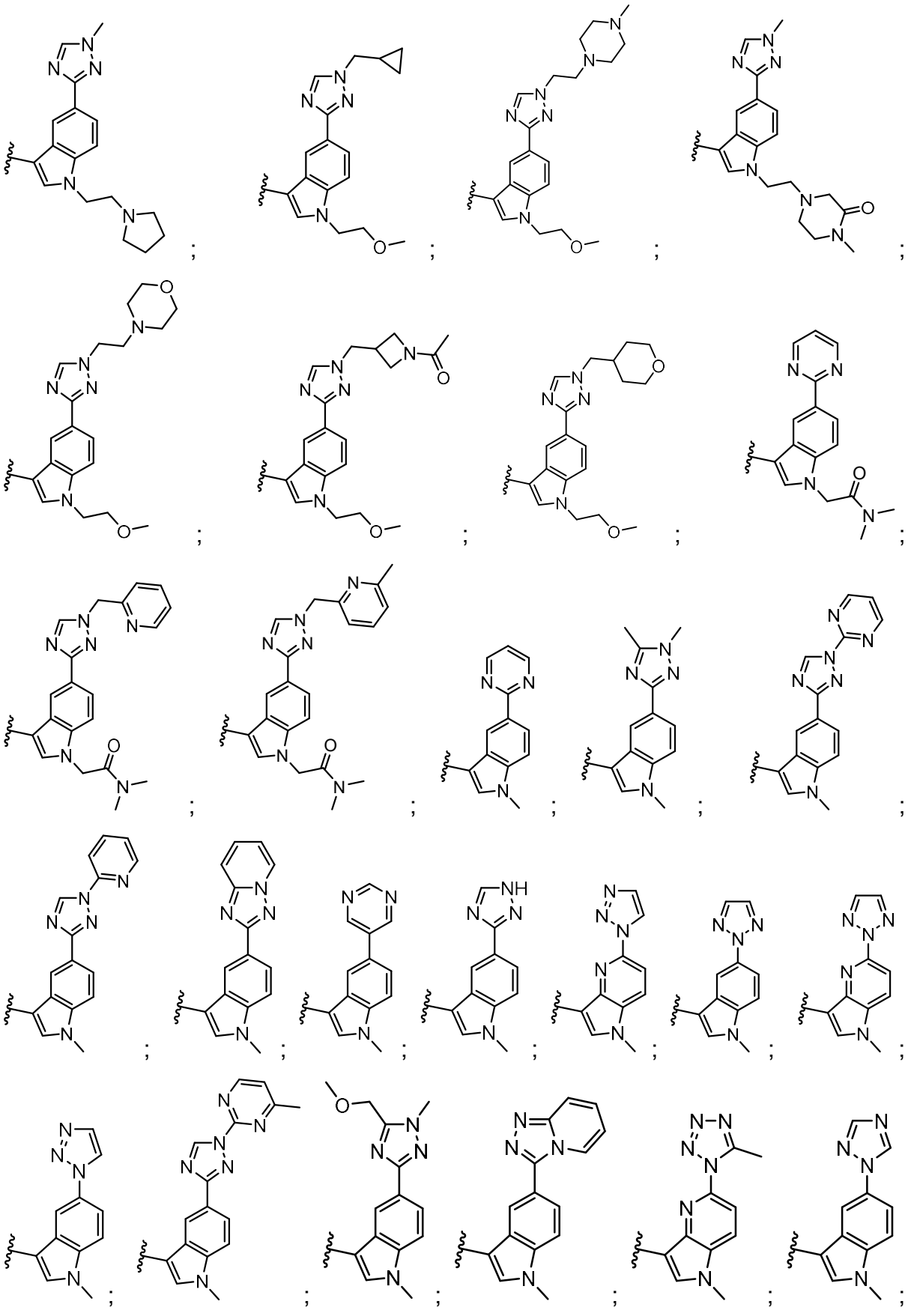
;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

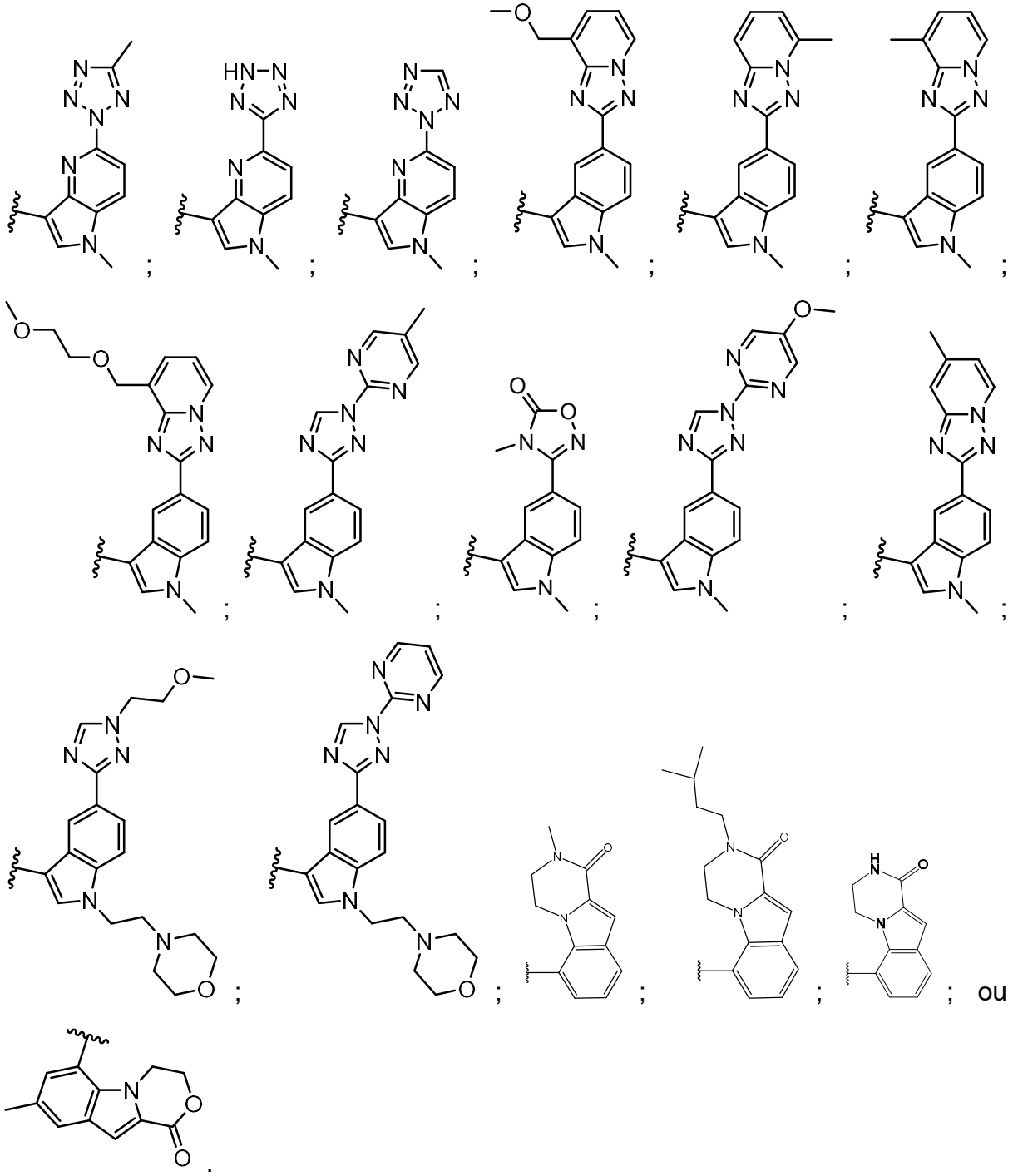

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;

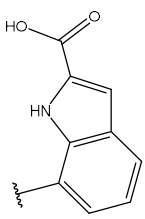
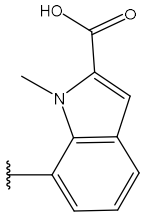
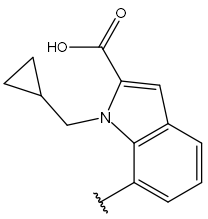
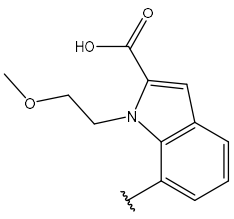
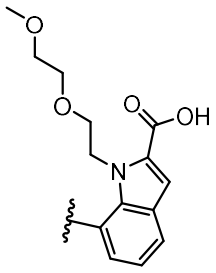
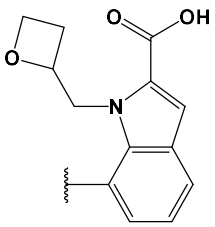
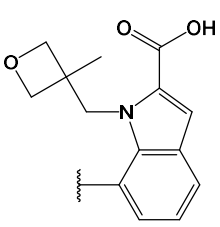
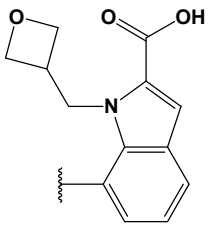
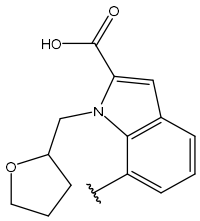
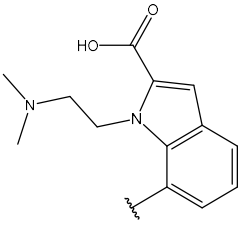
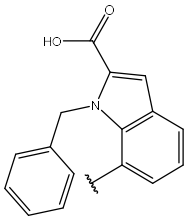
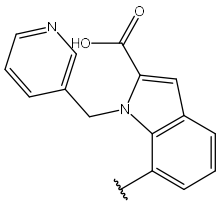
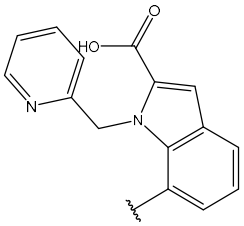
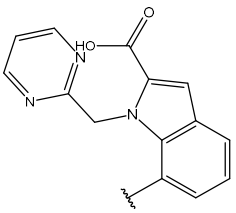
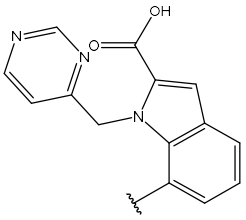
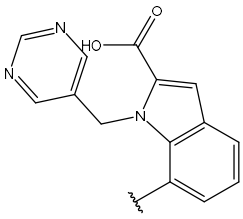
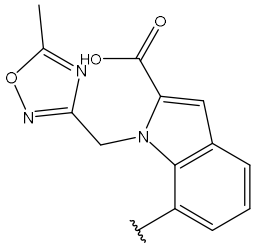
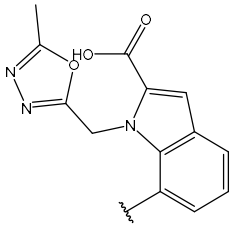
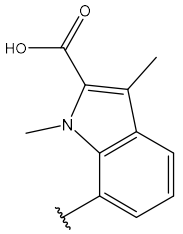
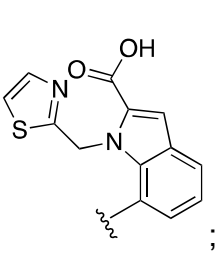



;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;





7. Composto, de acordo com a reivindicação 6, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que L^4-R^w é

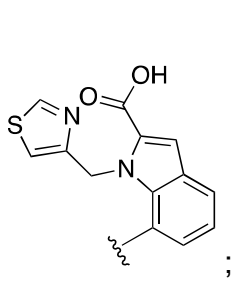
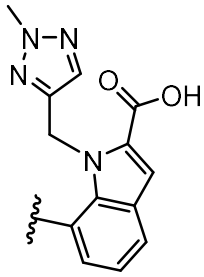
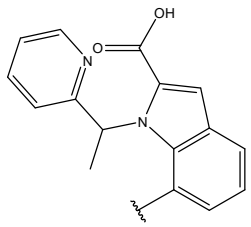
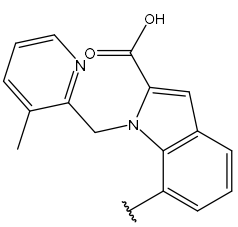
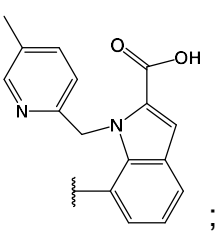
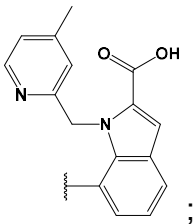
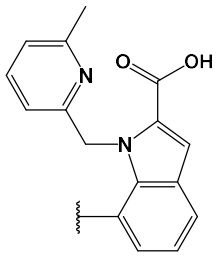
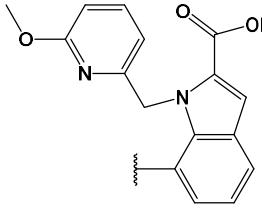
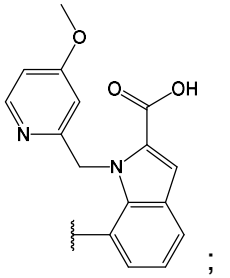
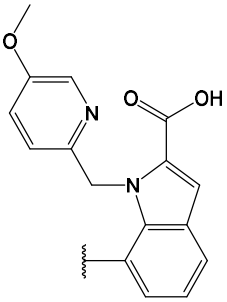

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

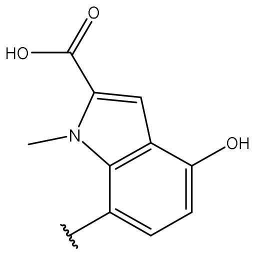
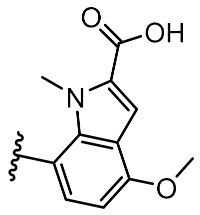
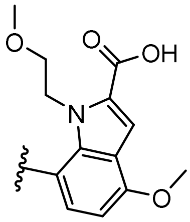
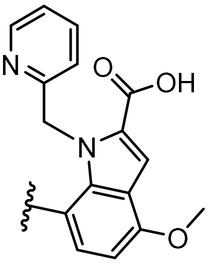
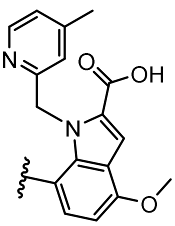
;

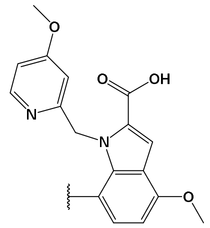
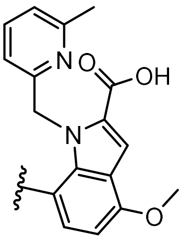
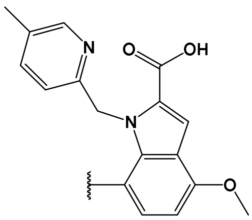
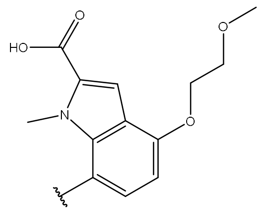
;

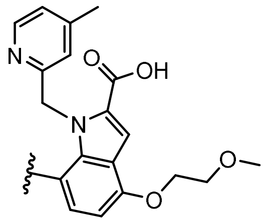
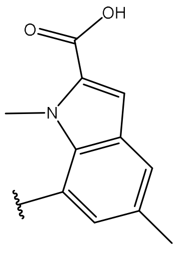
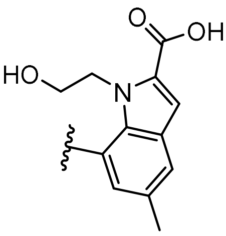
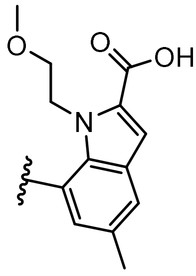
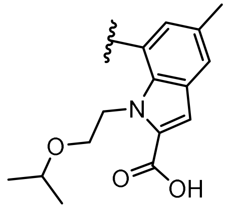
;

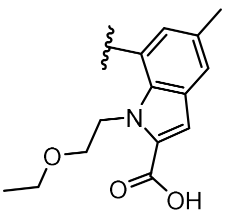
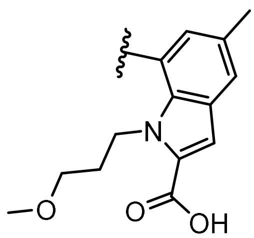
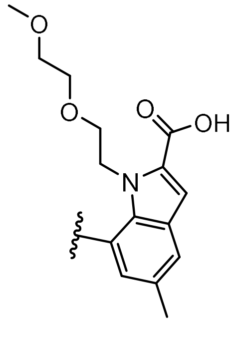
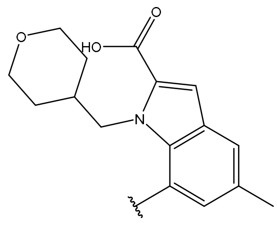
;

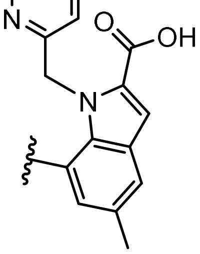
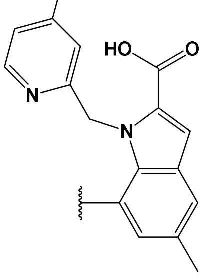
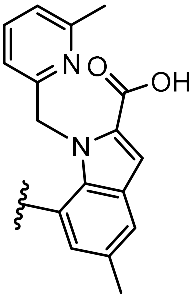
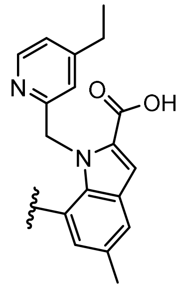
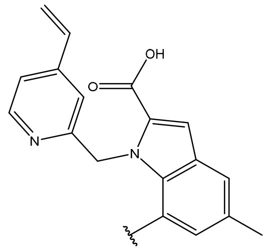
;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

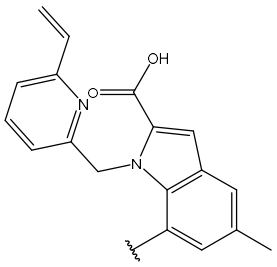
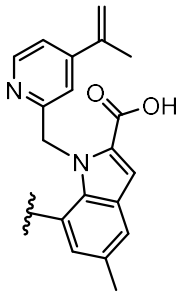
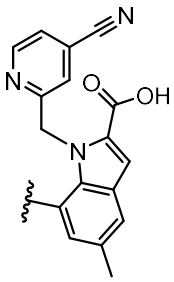
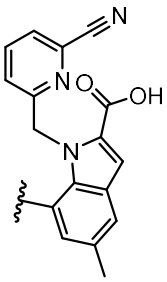
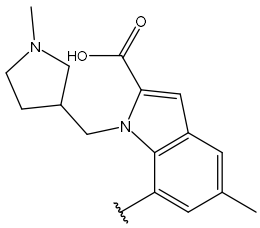
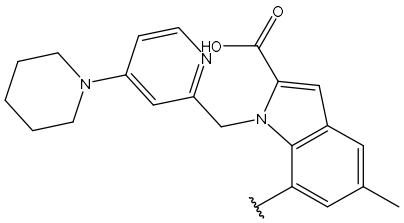
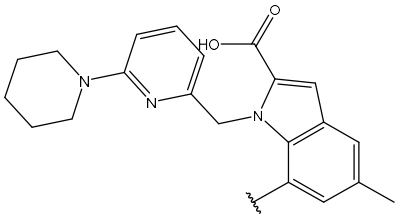
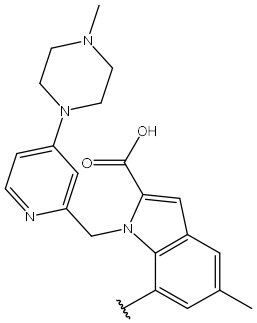
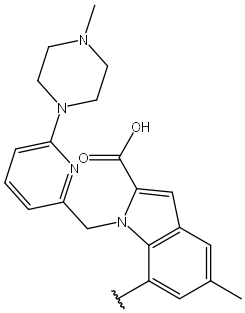
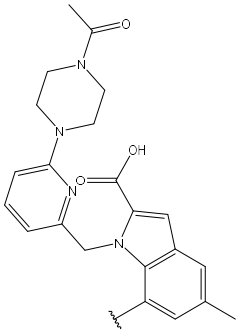
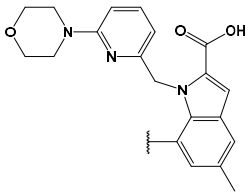
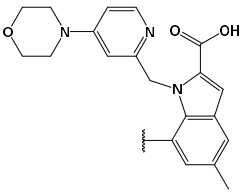
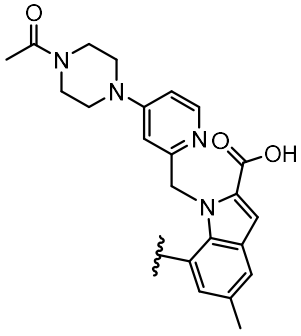
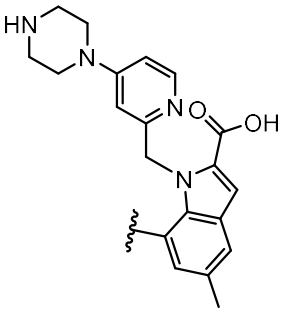
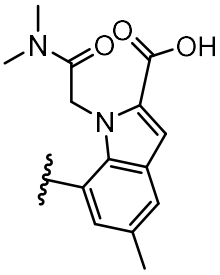
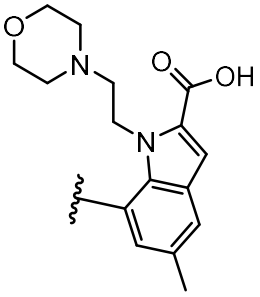
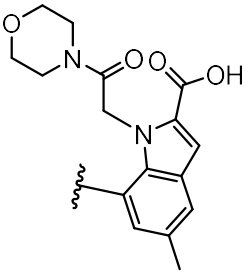
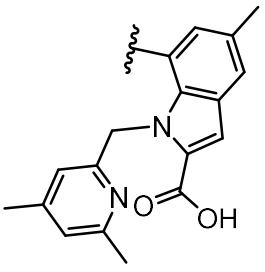
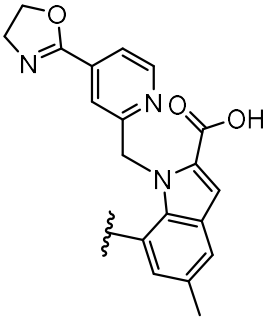
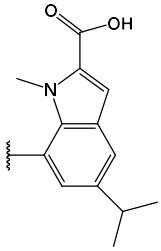
 ;  ;  ;  ;  ;

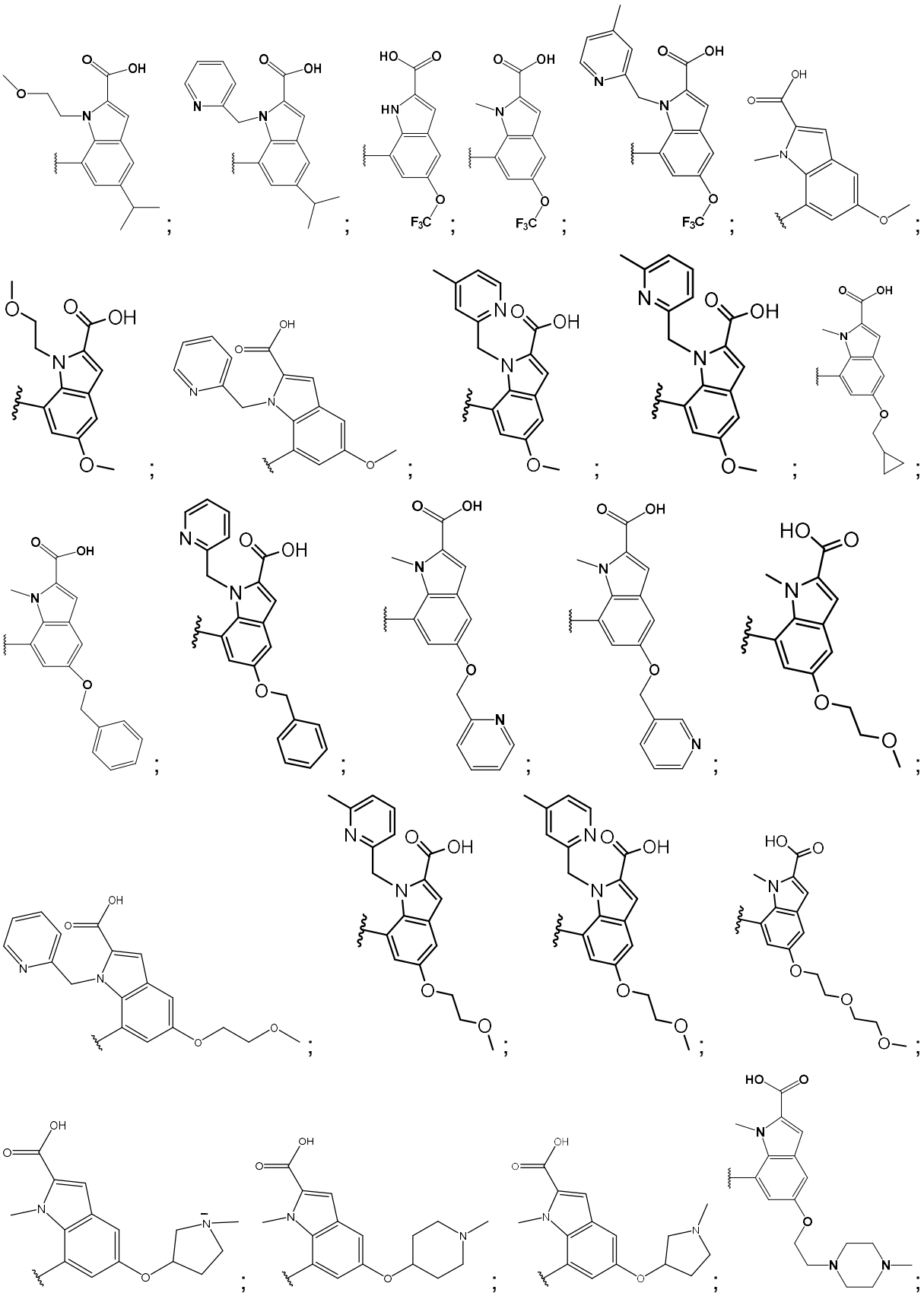
 ;  ;  ;  ;

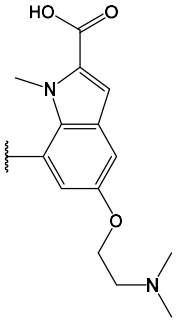
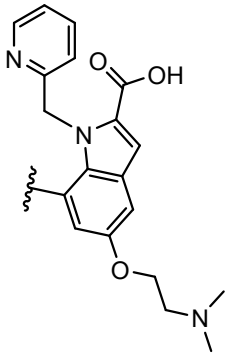
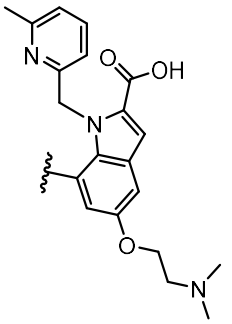
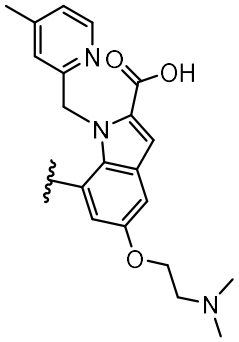
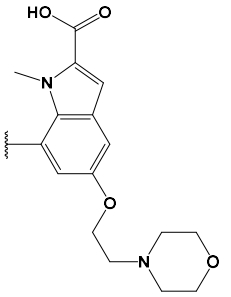
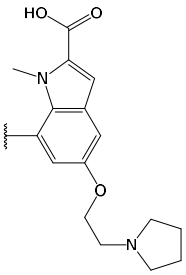
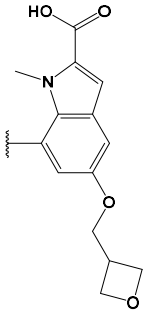
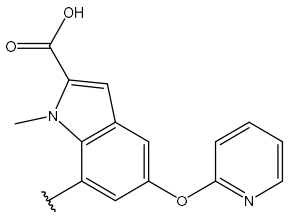
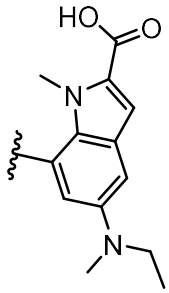
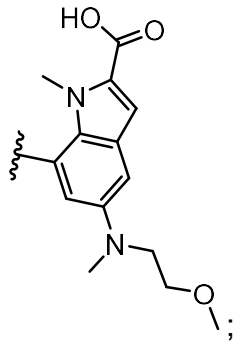
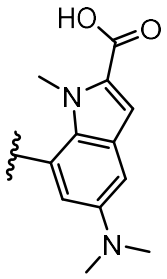
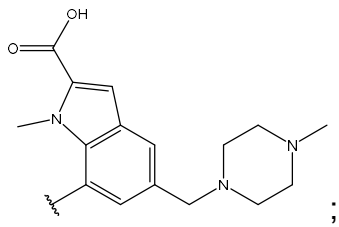
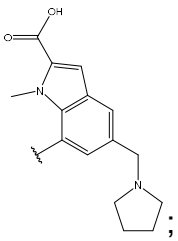
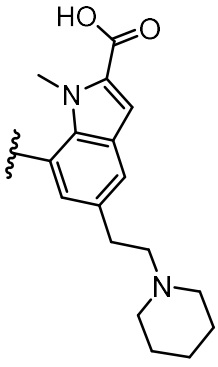
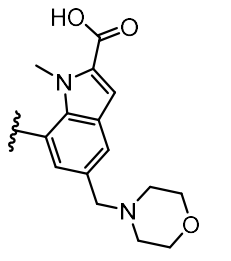
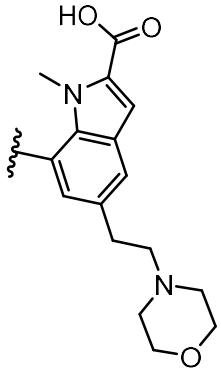
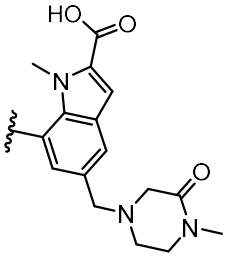
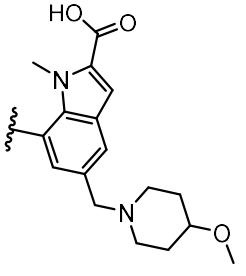
 ;  ;  ;  ;  ;

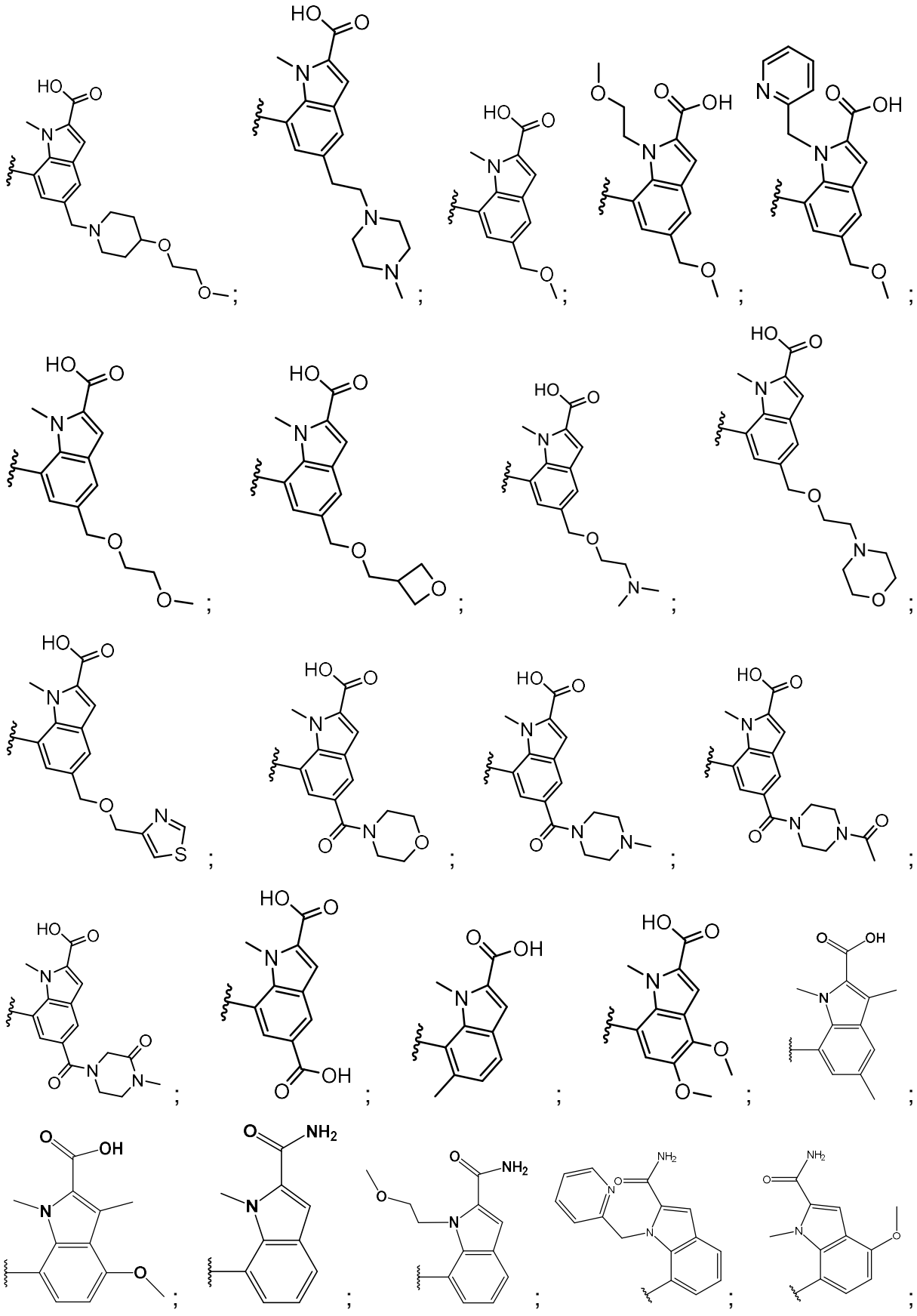
 ;  ;  ;  ;

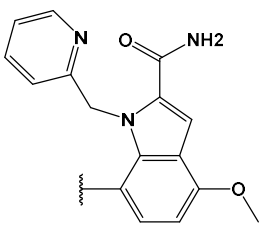
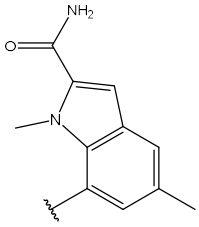
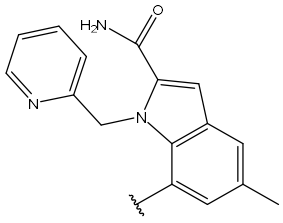
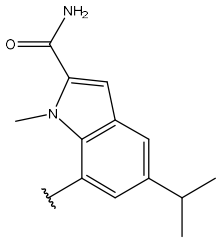
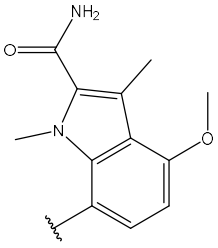
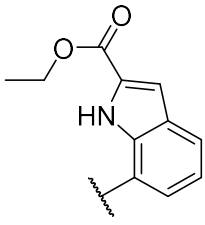
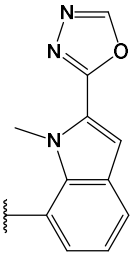
 ;  ;  ;  ;  ;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

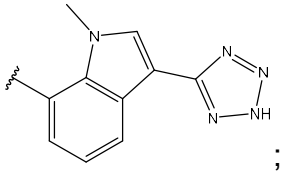
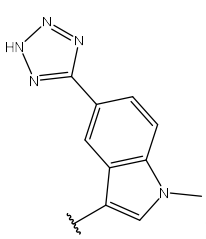
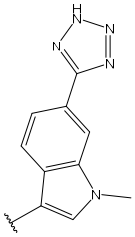
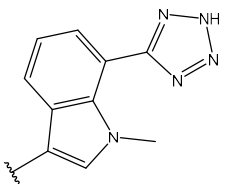
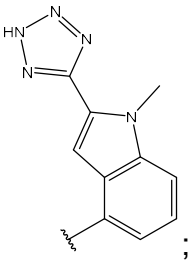
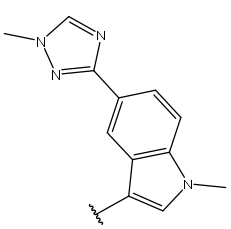
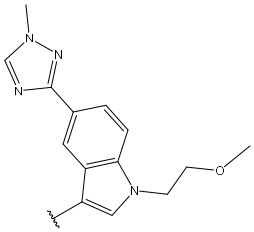
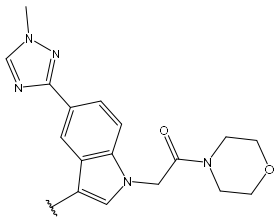
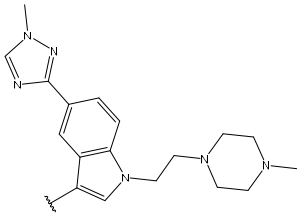
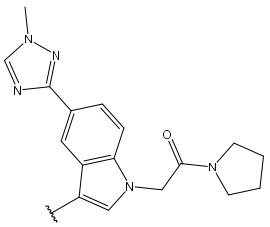
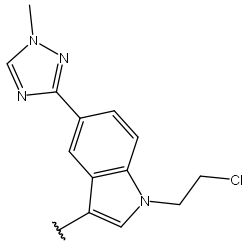
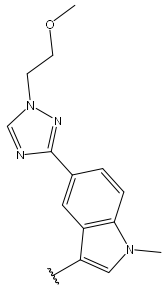
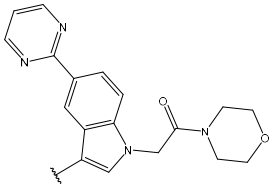
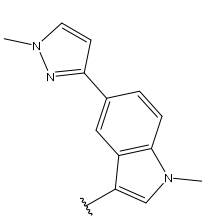
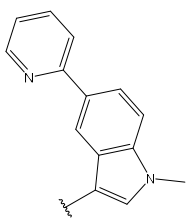
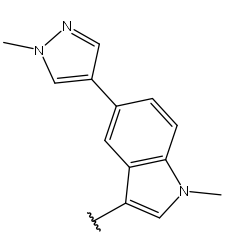
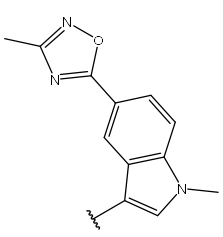
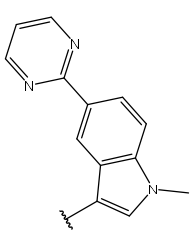


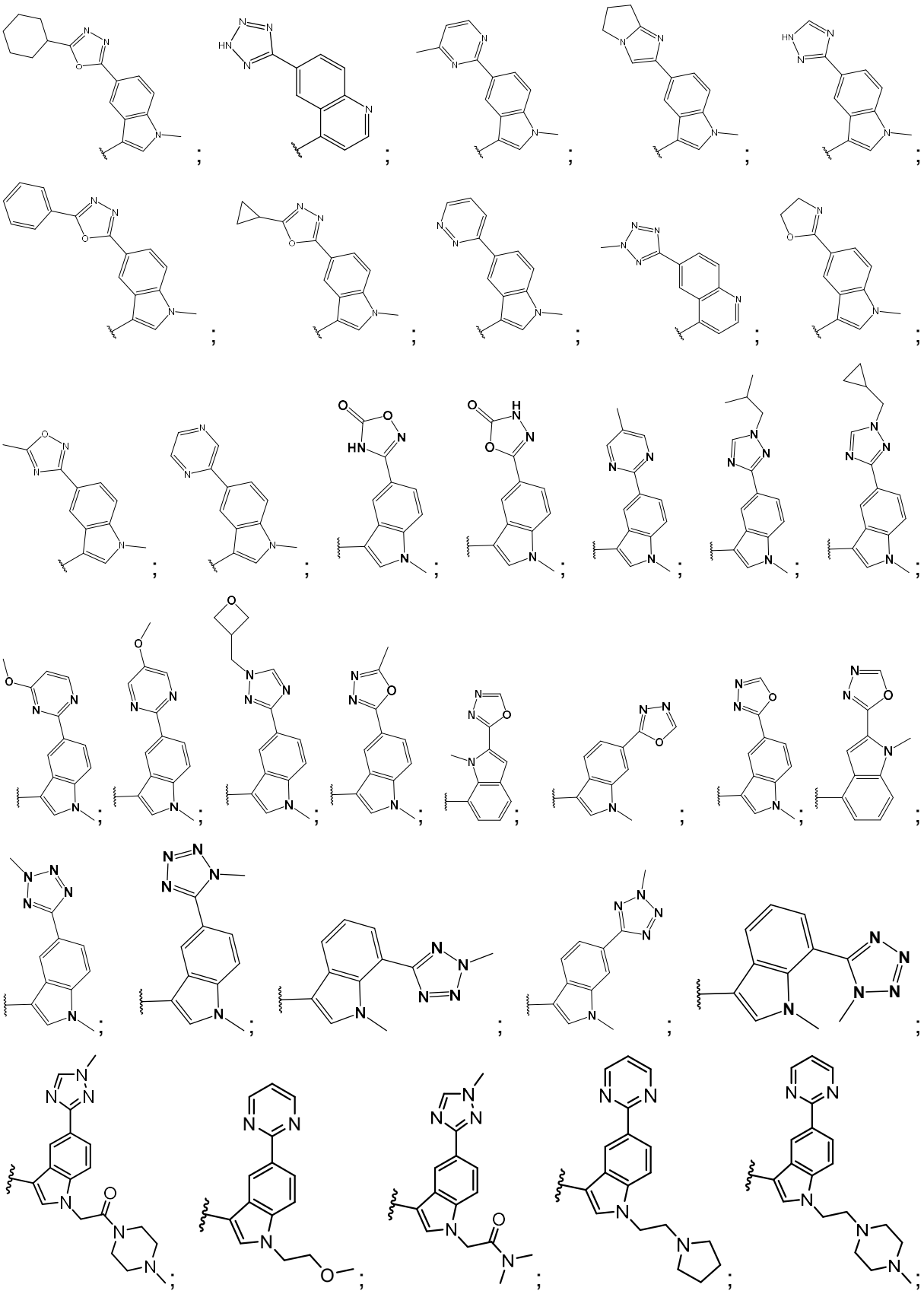

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

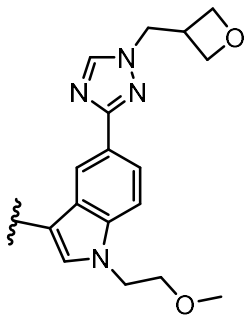
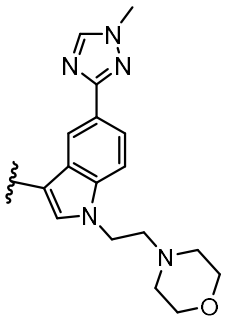
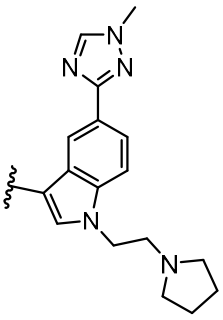
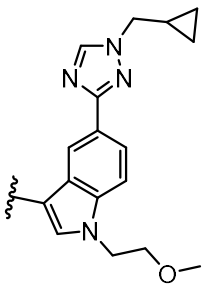
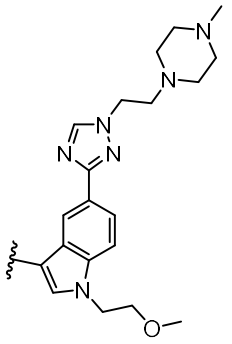
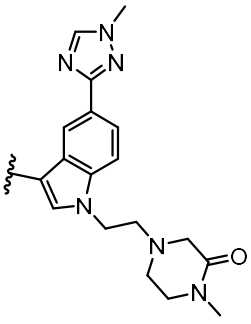
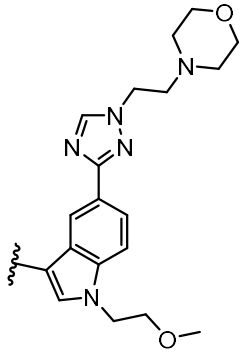
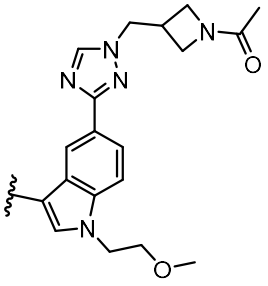
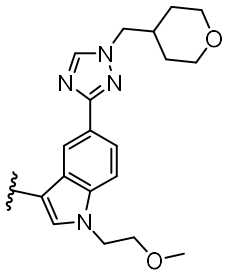
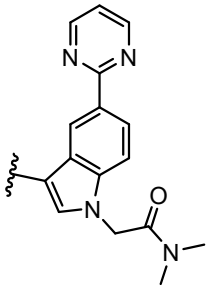
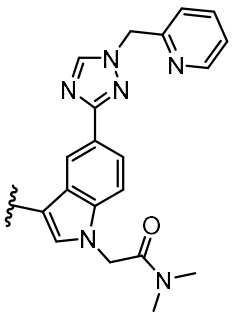
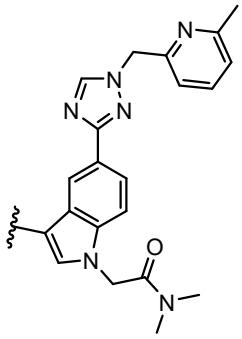
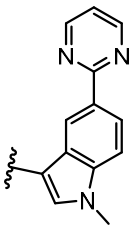
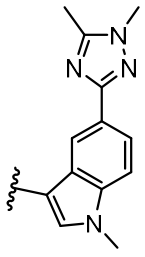
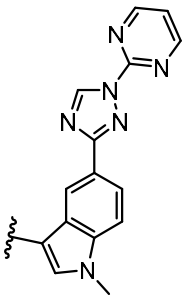
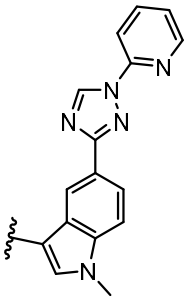
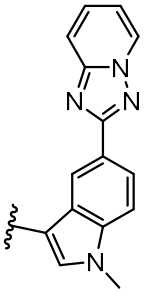
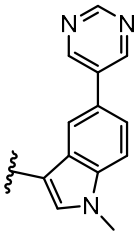
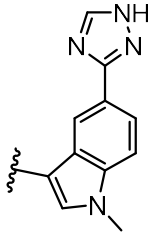
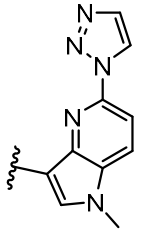
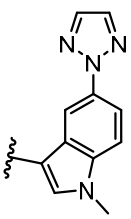
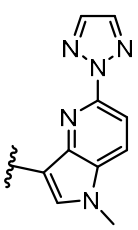
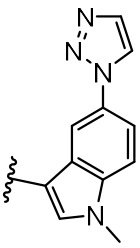
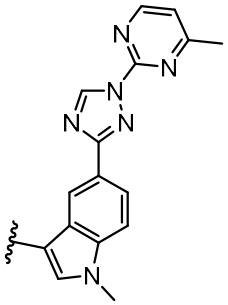
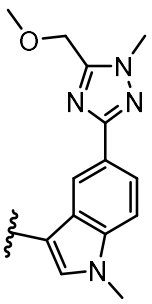


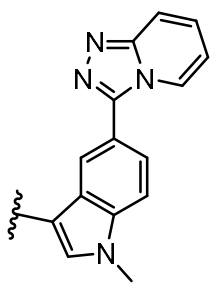
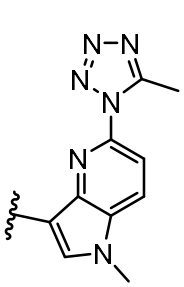
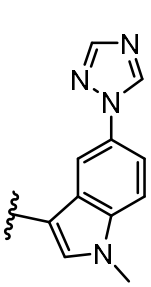
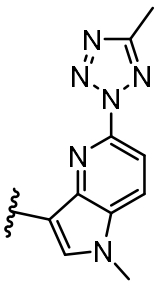
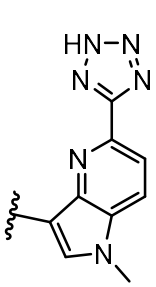
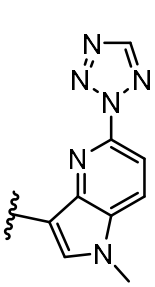








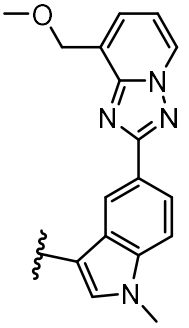
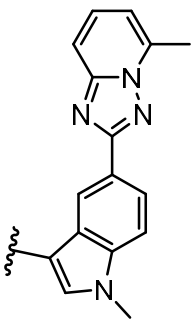
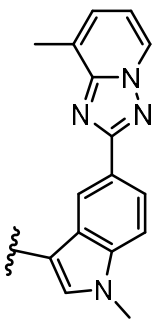
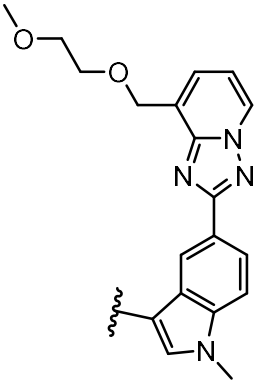
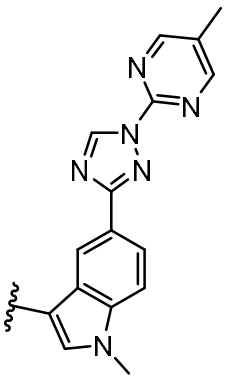
8. Composto, de acordo com a reivindicação 6, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que L^4-R^w é

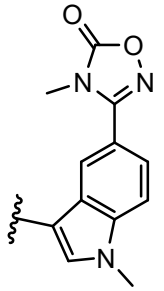
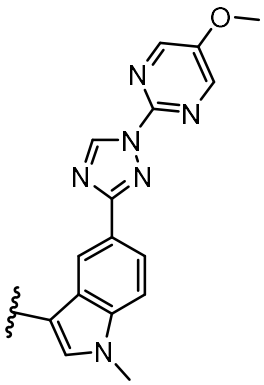
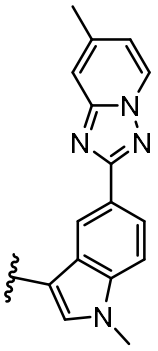
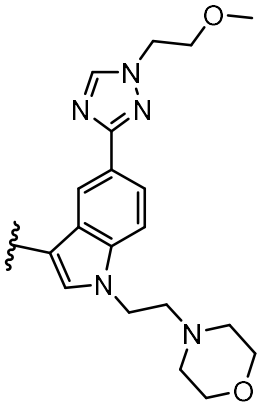



















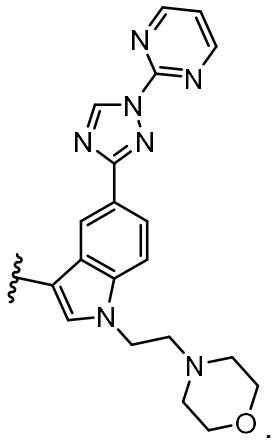



;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

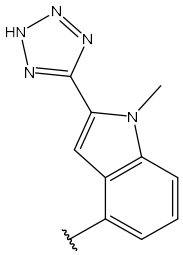
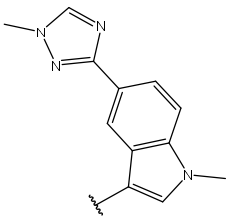
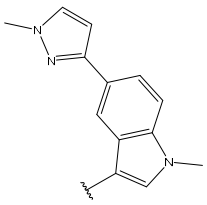
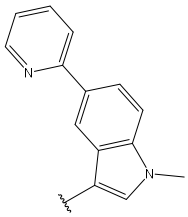
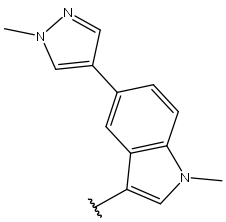
 ;  ;  ;  ;  ;  ;

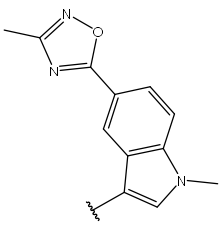
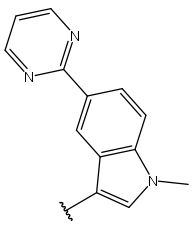
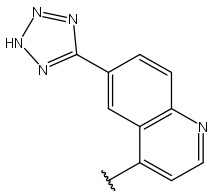
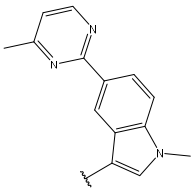
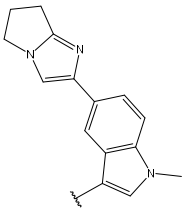
 ;  ;  ;  ;  ;

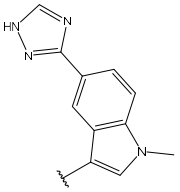
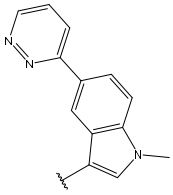
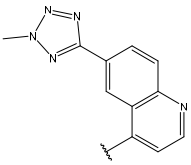
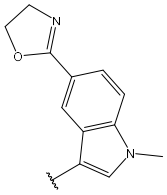
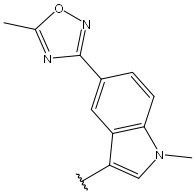
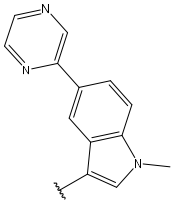
 ;  ;  ;  ; ou

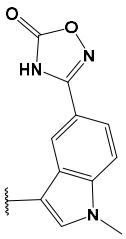
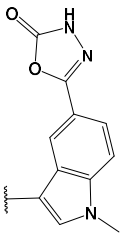
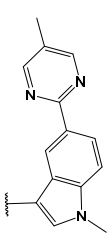
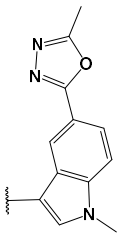
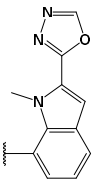
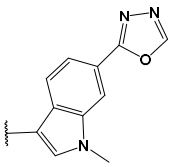
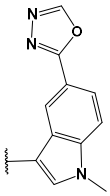
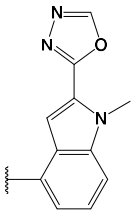
 .

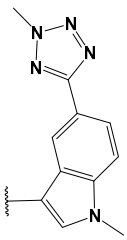
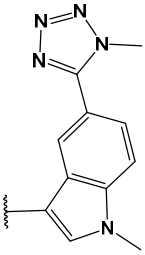
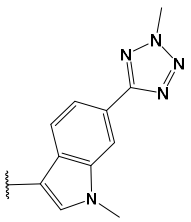
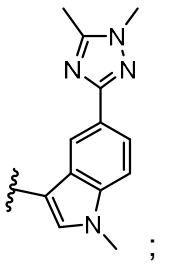
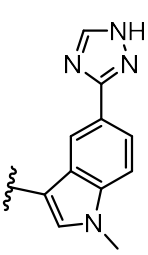
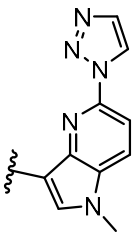
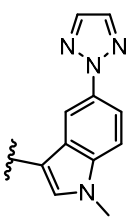
9. Composto, de acordo com a reivindicação 8, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que L^4-R^w é

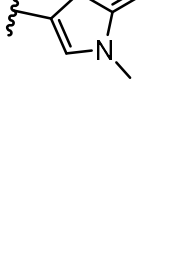
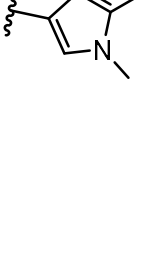
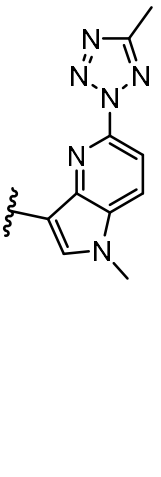
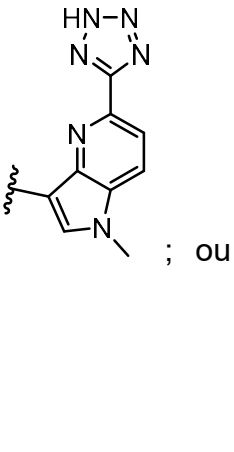
 ;  ;  ;  ;  ;

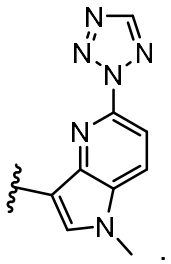
 ;  ;  ;  ;  ;

 ;  ;  ;  ;  ;  ;

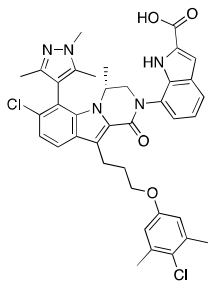
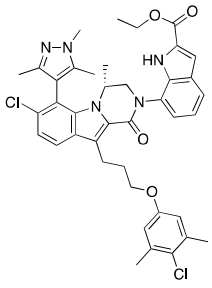
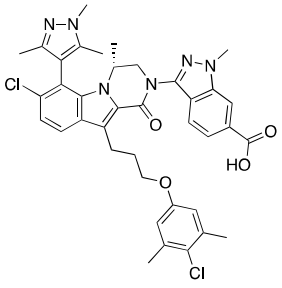
 ;  ;  ;  ;  ;  ;  ;  ;

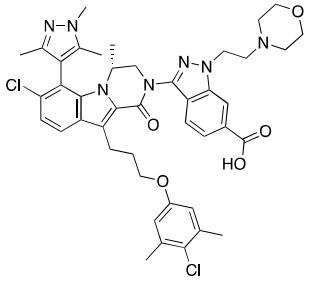
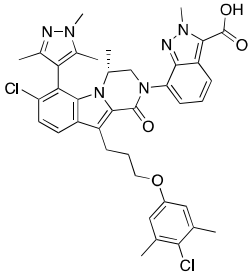
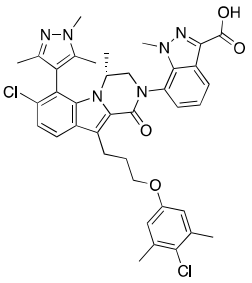
 ;  ;  ;  ;  ;  ;  ;

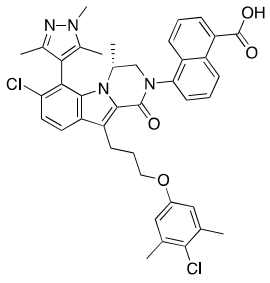
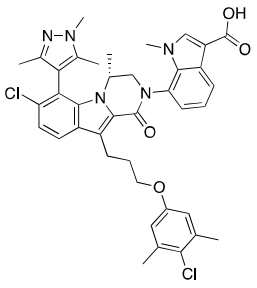
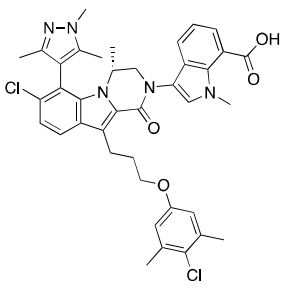
 ;  ;  ;  ;  ;  ; ou

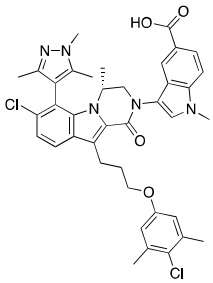
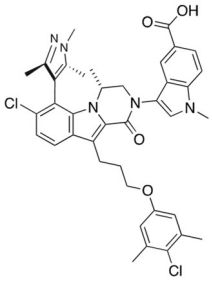
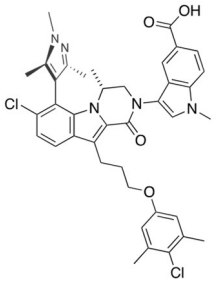
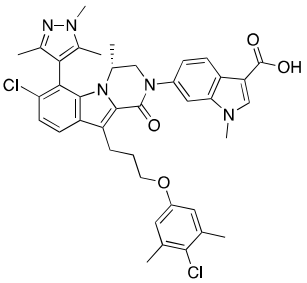


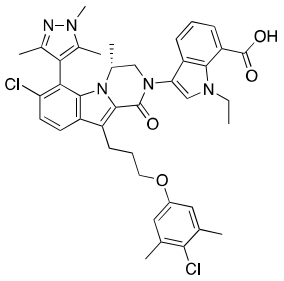
10. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste em:

 I-233,  I-1,  I-48,

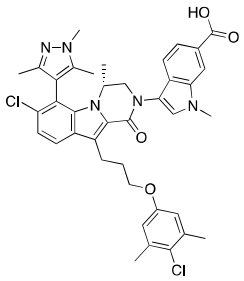
 I-50,  I-54,  I-59,

 I-63,  I-69,  I-75,

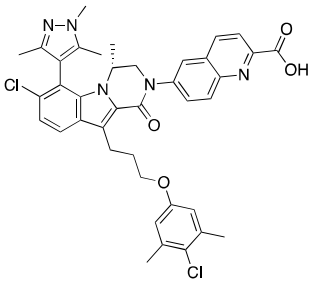
 I-76,  I-77,  I-78,  I-



79,

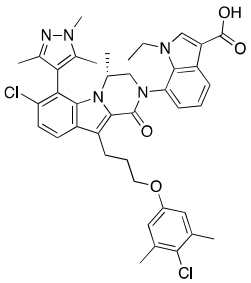


I-83,

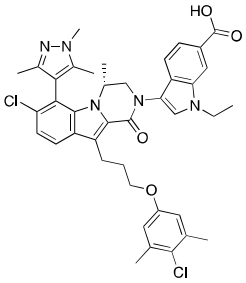


I-88,

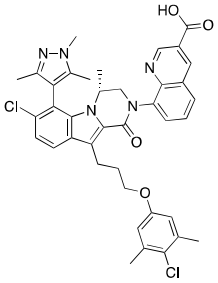
I-102,



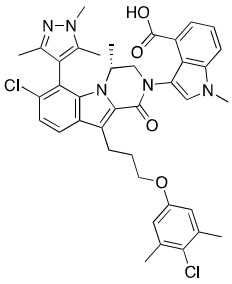
I-103,



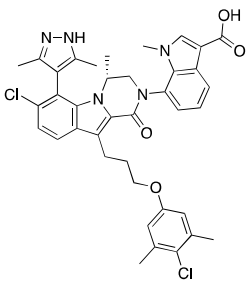
I-104,



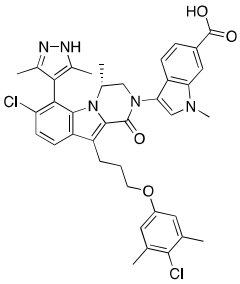
I-105,



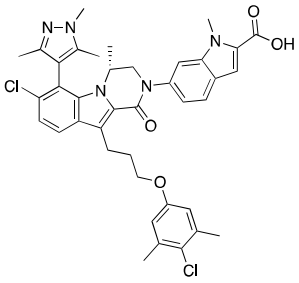
I-106,



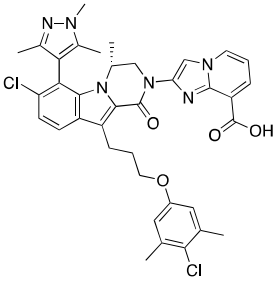
I-108,



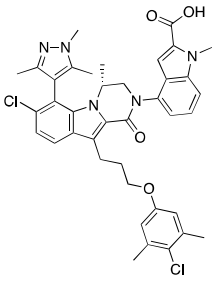
I-109,



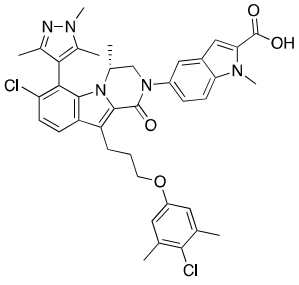
I-110,



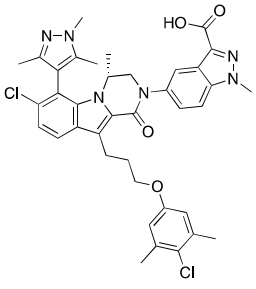
I-112,



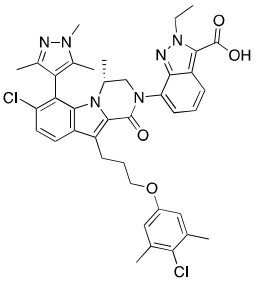
I-113,



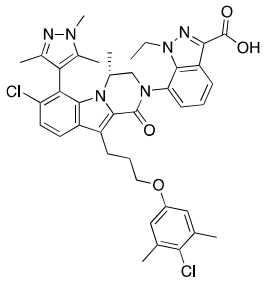
I-114,



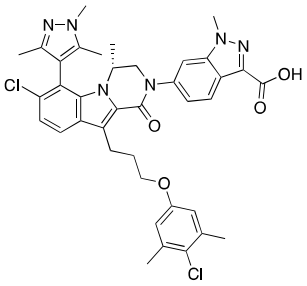
I-116,



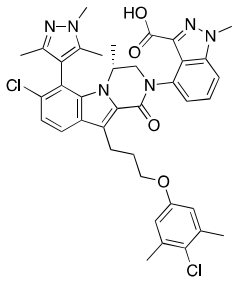
I-117,



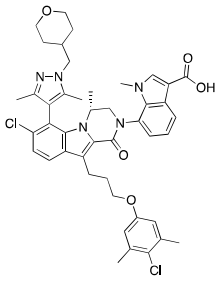
I-118,



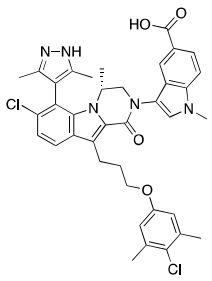
I-121,



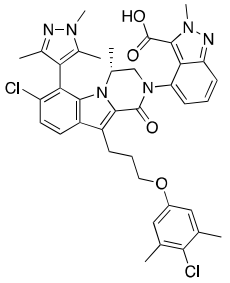
I-125,



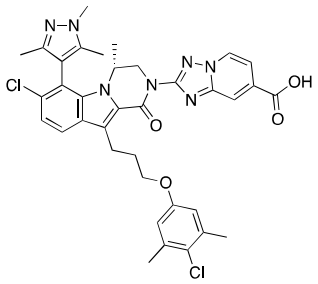
I-128,



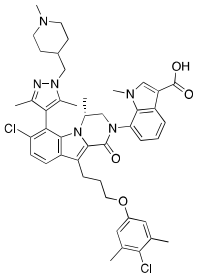
I-129,



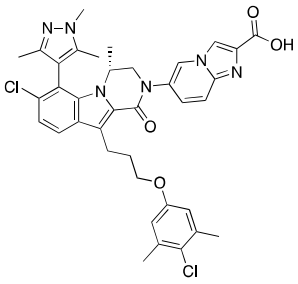
I-132,



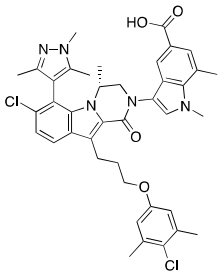
I-135,



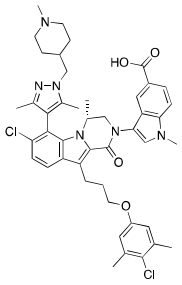
I-137,



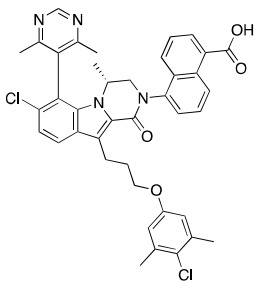
I-139,



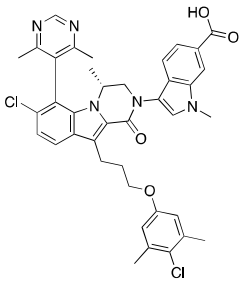
I-145,



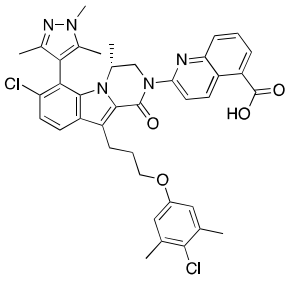
I-146,



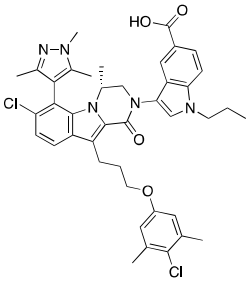
I-148,



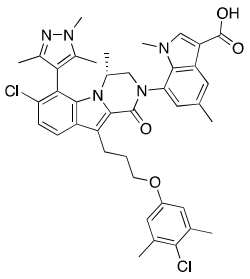
I-153,



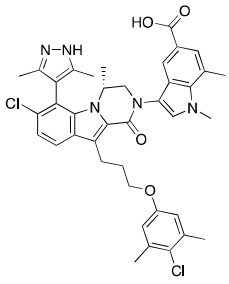
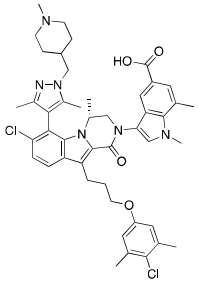
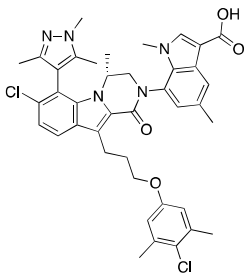
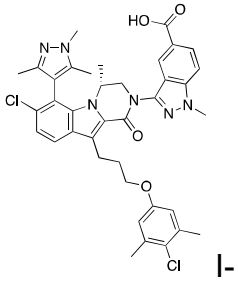
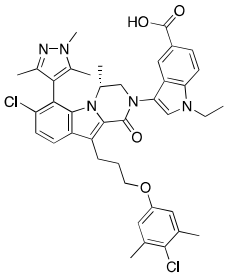
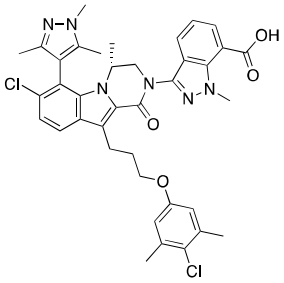
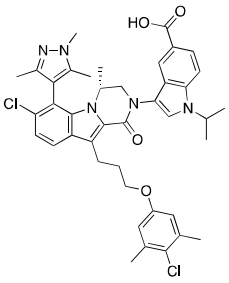
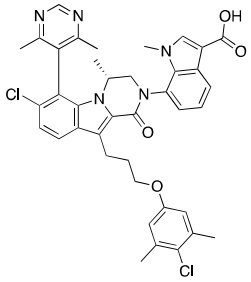
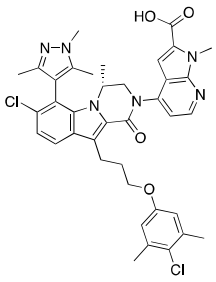
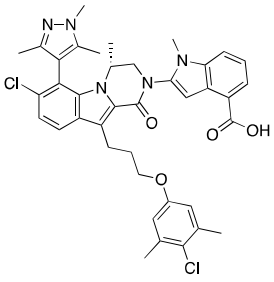
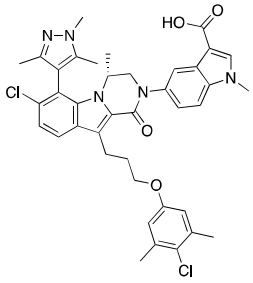
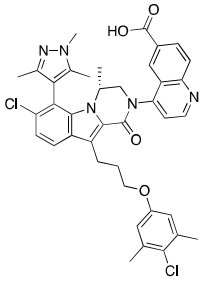
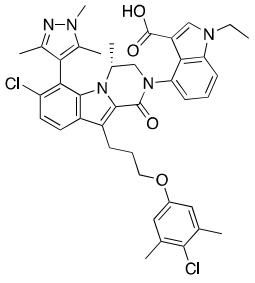
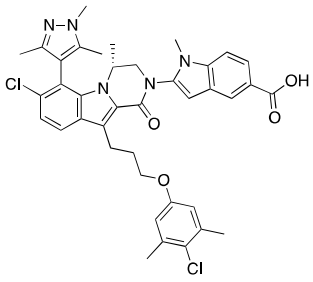
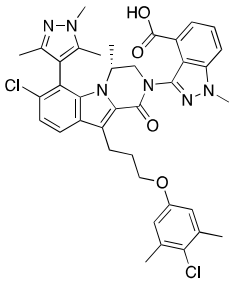
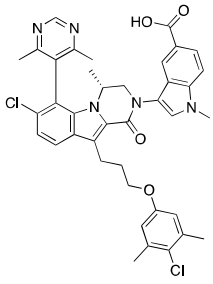
I-157,

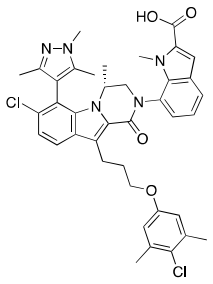


I-158,

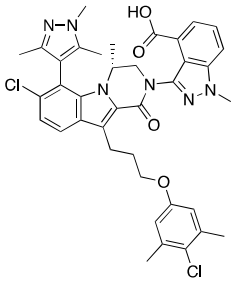


I-159,

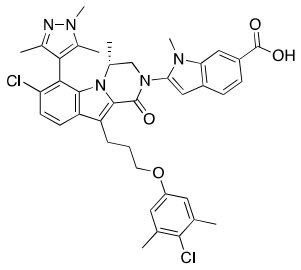

I-160,

I-161,

I-162,

I-163,

I-164,

I-165,

I-166,

I-168,

I-169,

I-170,

I-171,

I-172,

I-173,

I-174,

I-175,

I-177,



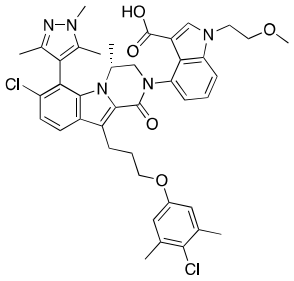
I-178,



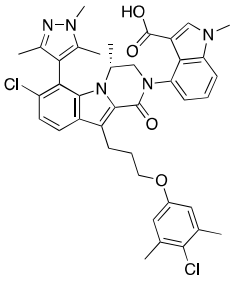
I-179,



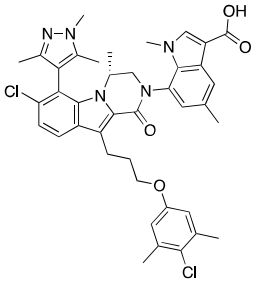
I-180,



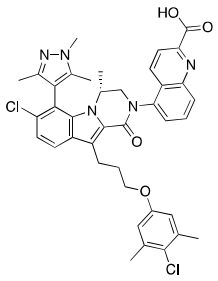
I-181,



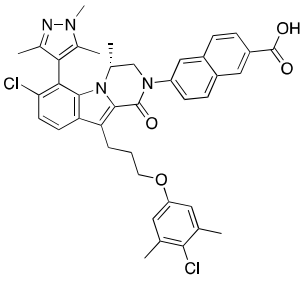
I-182,



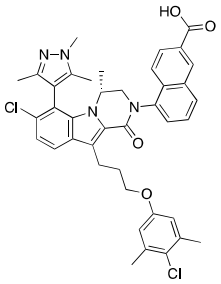
I-183,



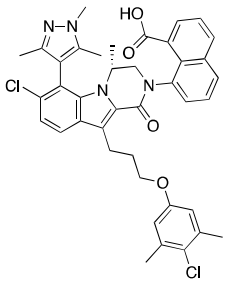
I-184,



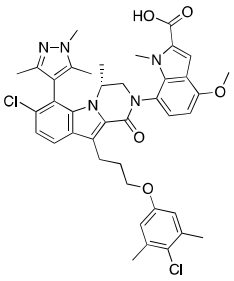
I-185,



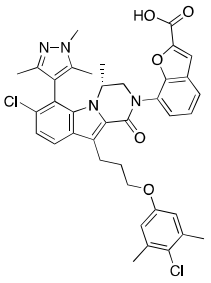
I-186,



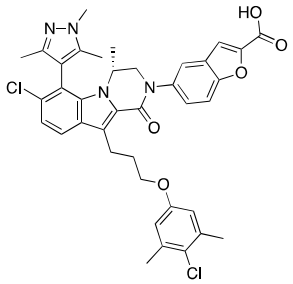
I-191,



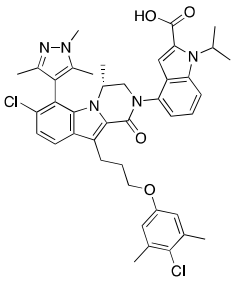
I-192,



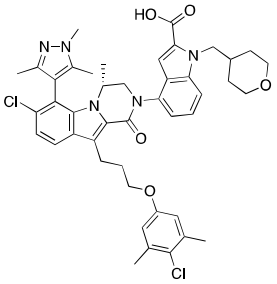
I-194,



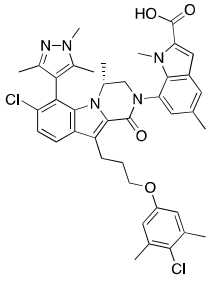
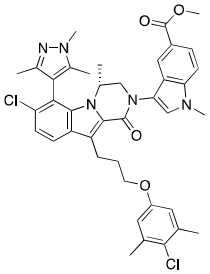
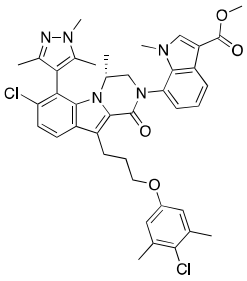
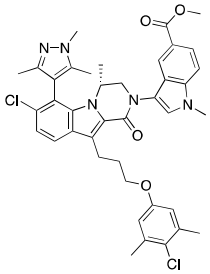
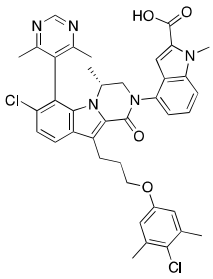
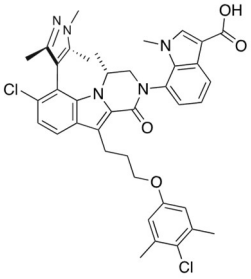
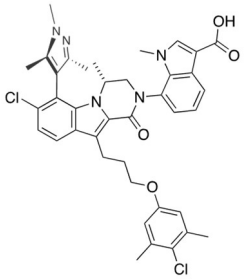
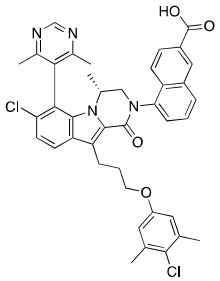
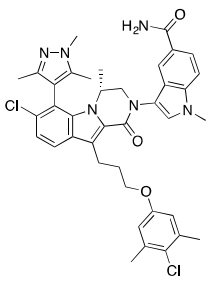
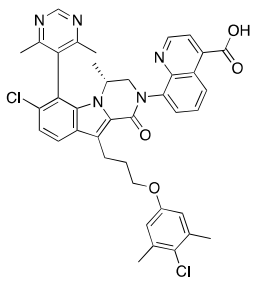
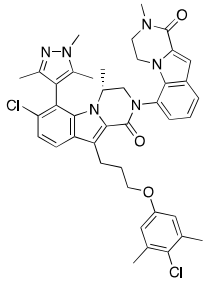
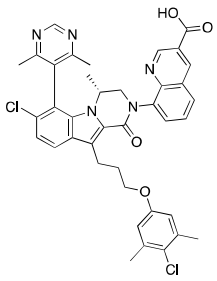
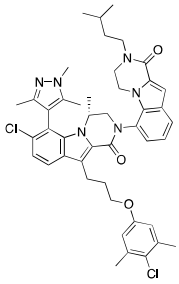
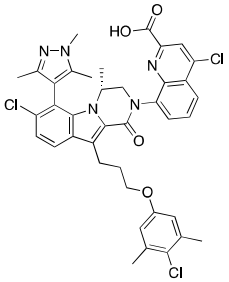
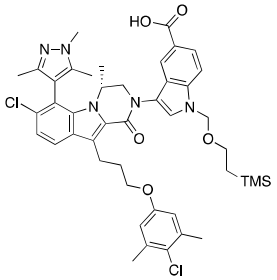
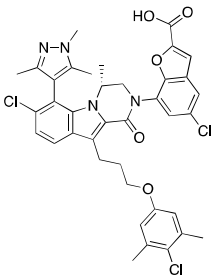
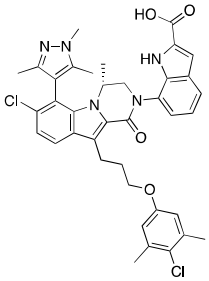
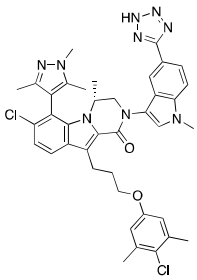
I-196,

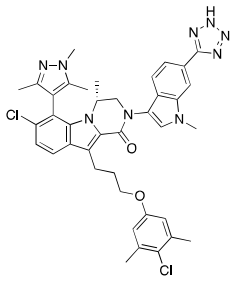


I-197,

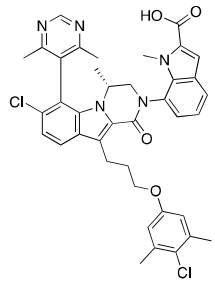


I-198,

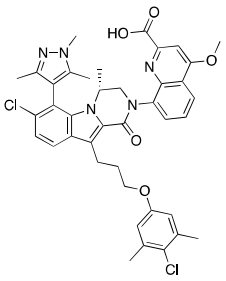

I-201,

I-204,

I-205,

I-207,

I-210,

I-214,

I-215,

I-218,

I-221,

I-225,

I-226,

I-227,

I-229,

I-230,

I-231,

I-232,

I-233,

I-



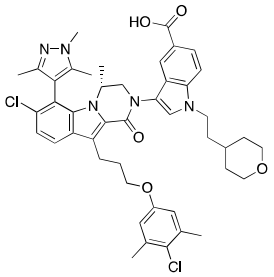
235,



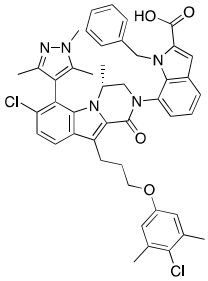
I-236,



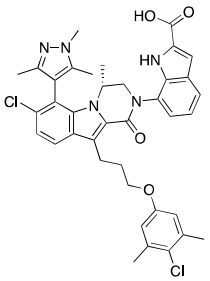
I-238,



I-239,

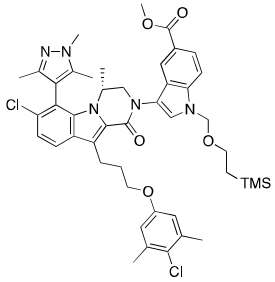


I-240,

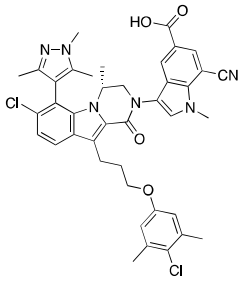


I-241,

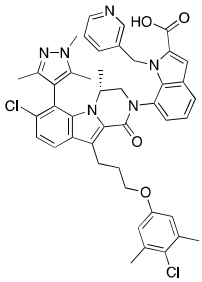
I-242,



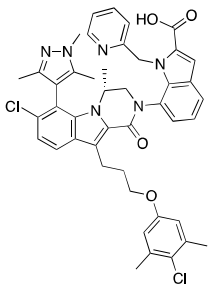
I-243,

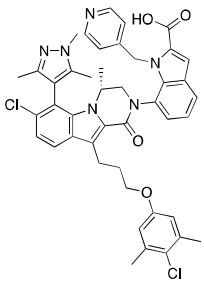


I-244,



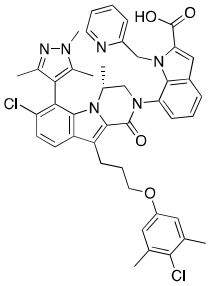
I-245,



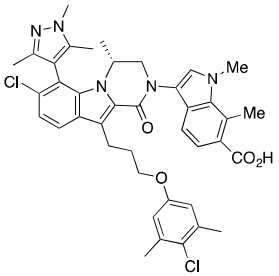


I-247,

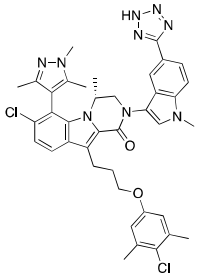
I-248,



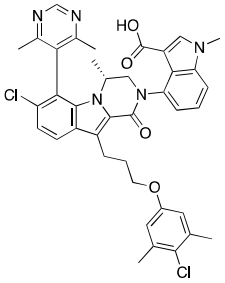
I-249,



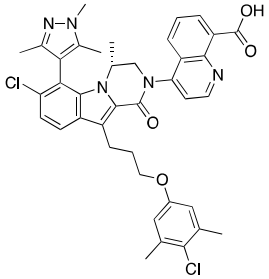
I-250,



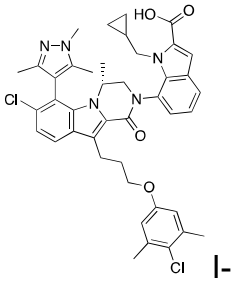
I-251,



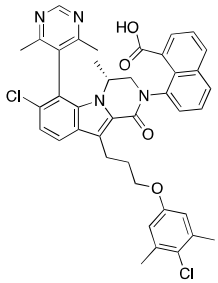
I-252,



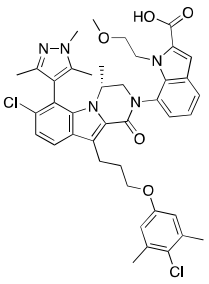
I-253,



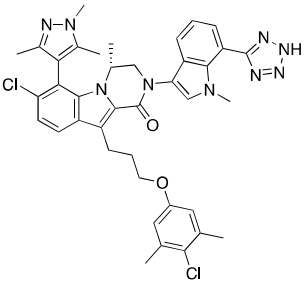
I-



254,

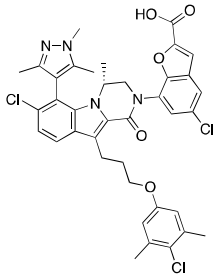


I-255,

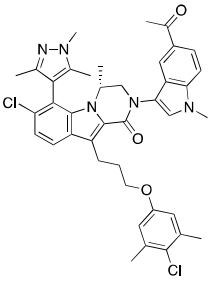


I-256,

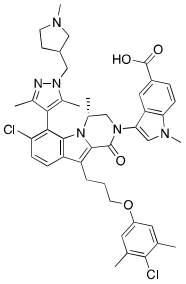
I-258,



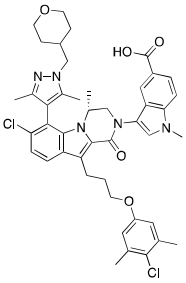
I-259,



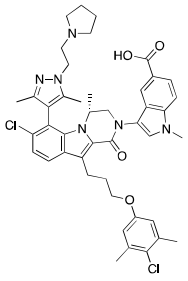
I-260,



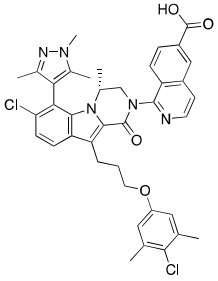
I-261,



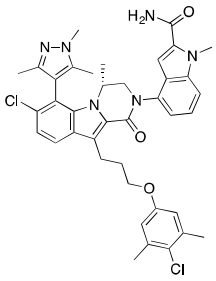
I-262,



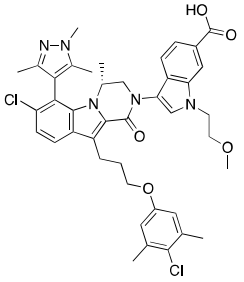
I-263,



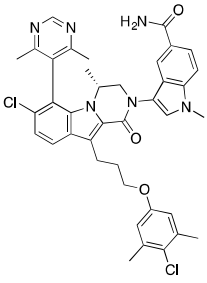
I-264,



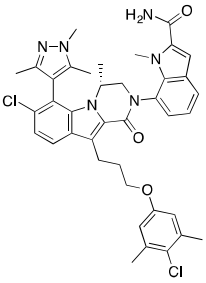
I-266,



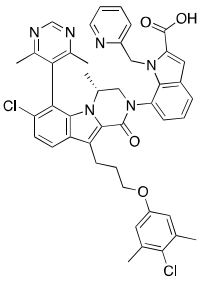
I-



268,

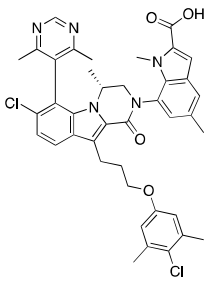


I-269,

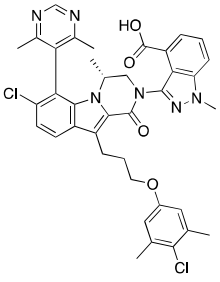


I-270,

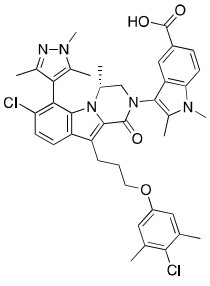
I-271,



I-

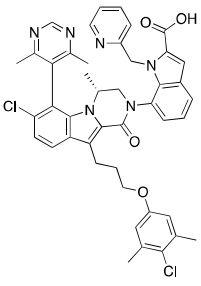


272,

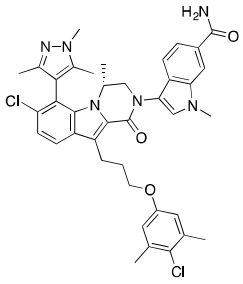
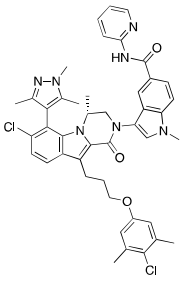
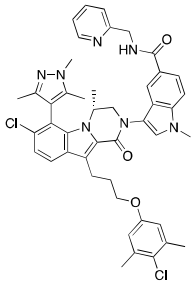
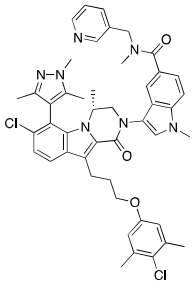
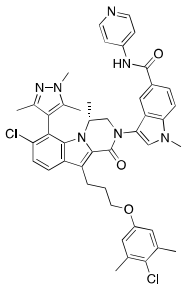
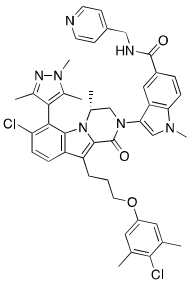
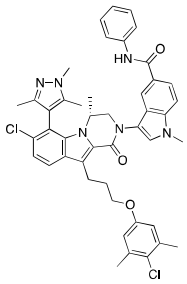
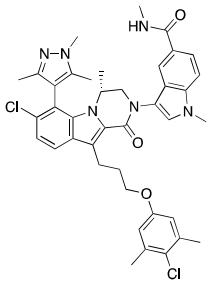
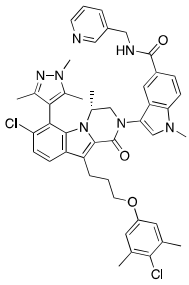
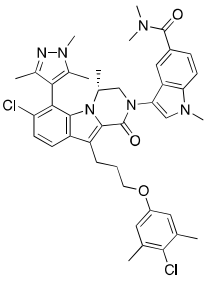
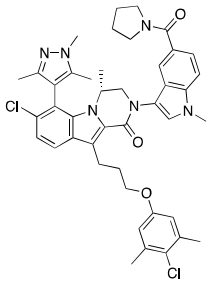
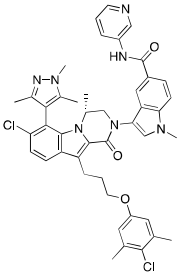
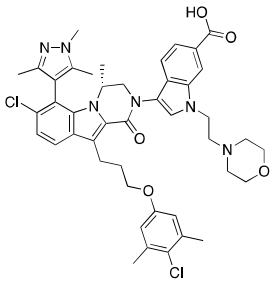
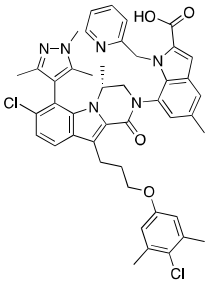
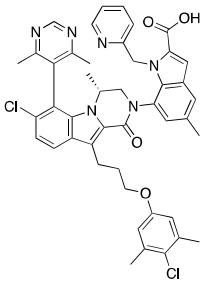
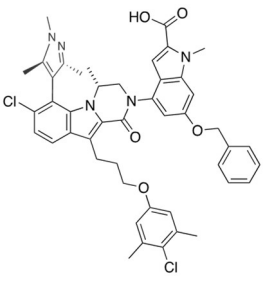
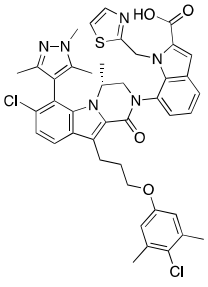
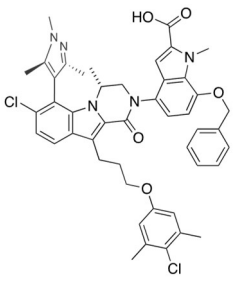
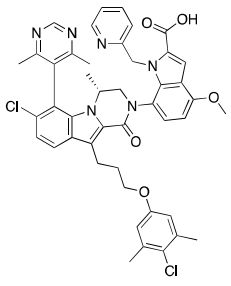


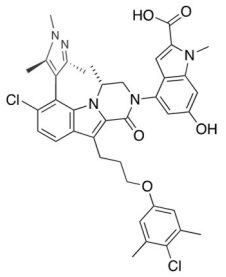
I-273,

I-275,

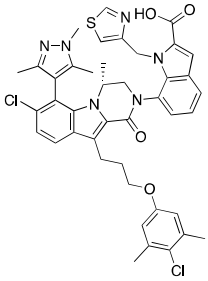


I-276,

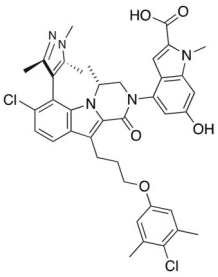

I-277,

I-280,

I-281,

I-282,

I-283,

I-284,

I-285,

I-286,

I-287,

I-289,

I-290,

I-291,

I-292,

I-295,

I-296,

I-297,

I-298,

I-299,




I-302,

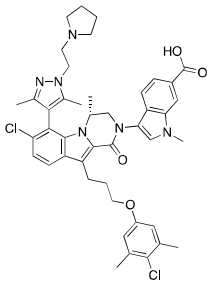


I-303,

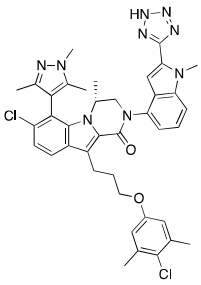


I-304,

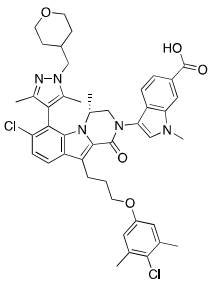
I-305,



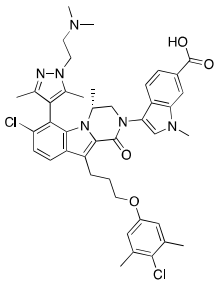
I-306,



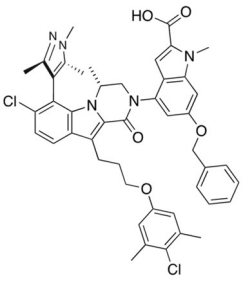
I-307,



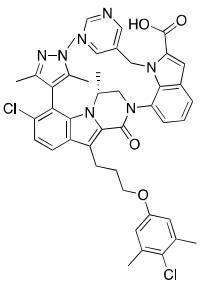
I-308,



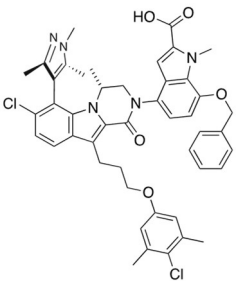
I-309,



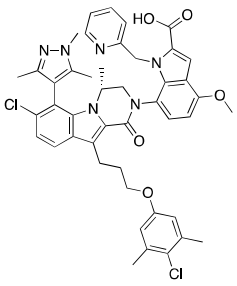
I-310,



I-311,

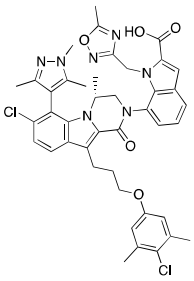


I-312,

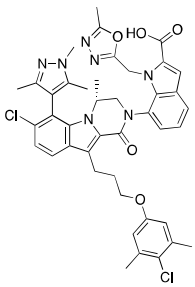


I-

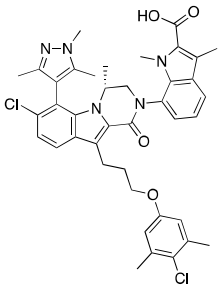
313,



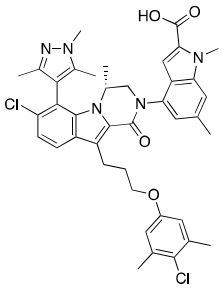
I-314,



I-315,

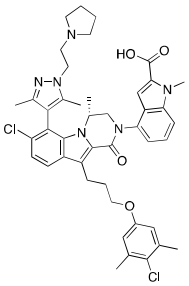


I-316,

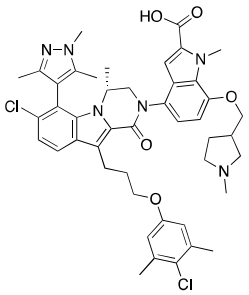


I-

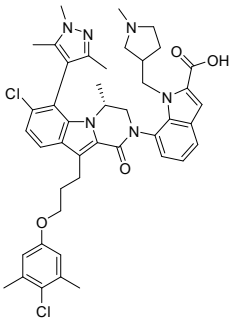
317,



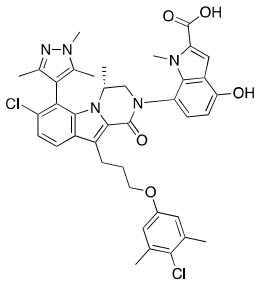
I-318,



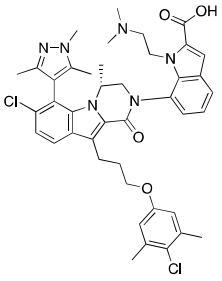
I-319,



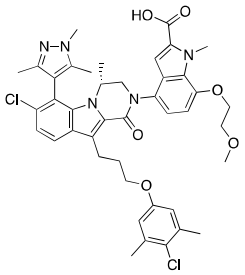
I-320,



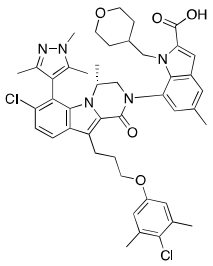
I-321,

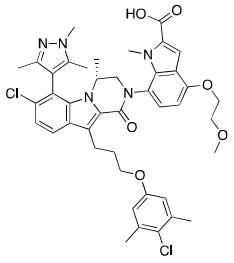


I-322,

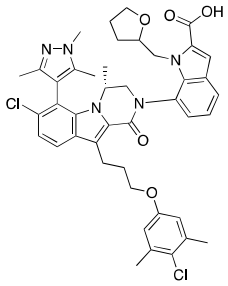


I-323,

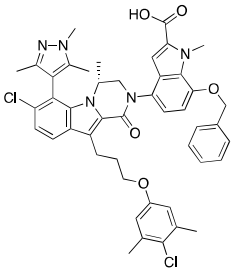




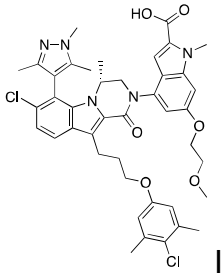
I-324,



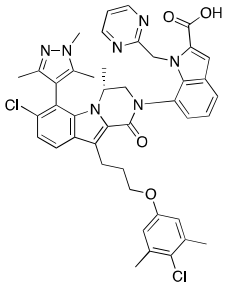
I-325,



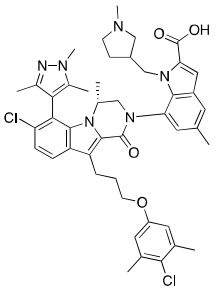
I-326,



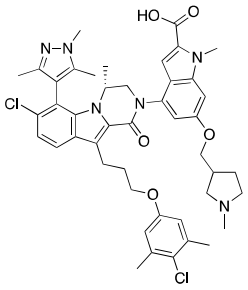
I-327,



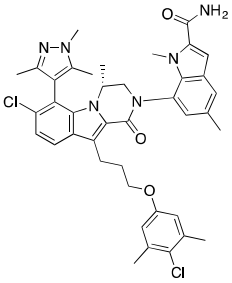
I-328,



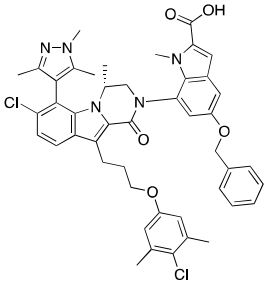
I-329,



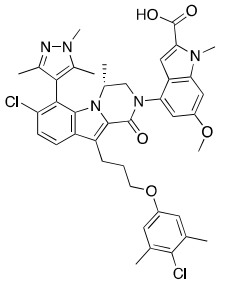
I-330,



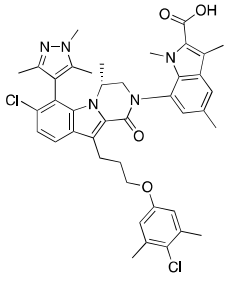
I-331,



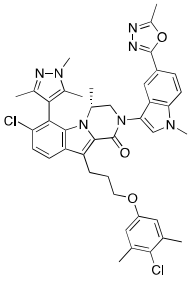
I-332,



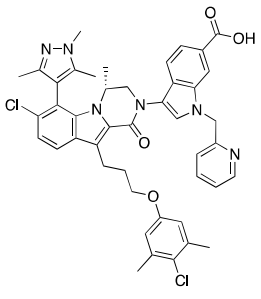
I-333,



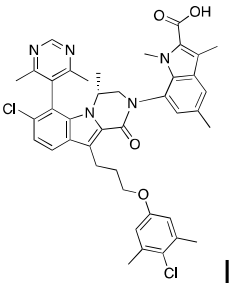
I-334,



I-336,

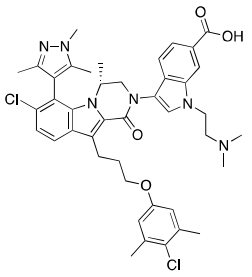


I-337,

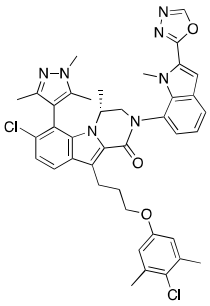


I-338,

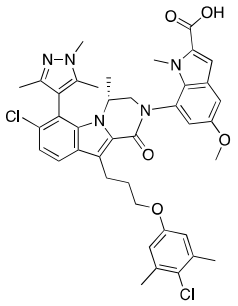
I-



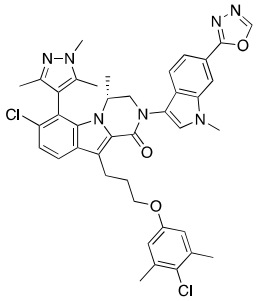
339,



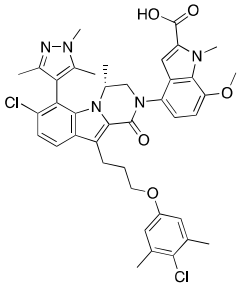
I-340,



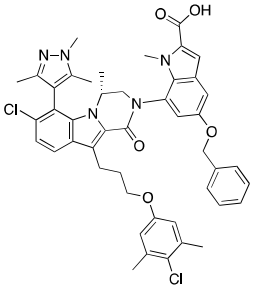
I-341,



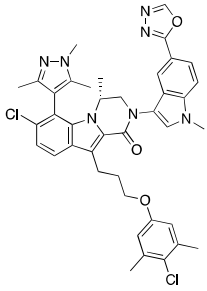
I-342,



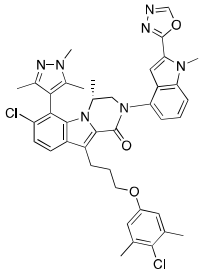
I-343,



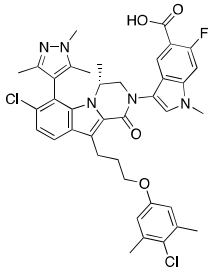
I-344,



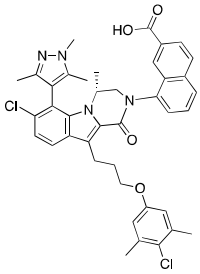
I-345,



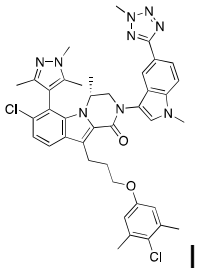
I-346,



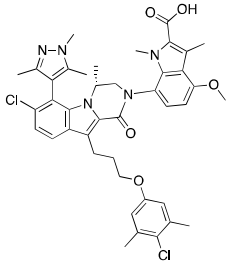
I-347,



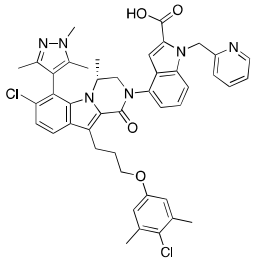
I-348,



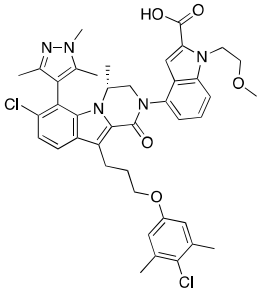
I-349,



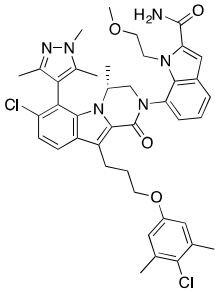
I-350,



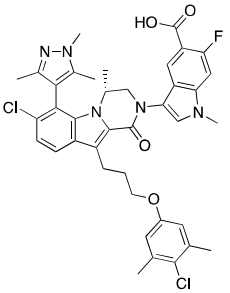
I-351,



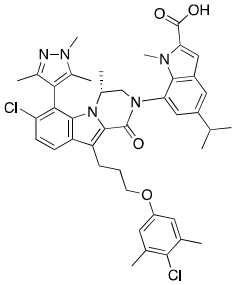
I-352,



I-353,

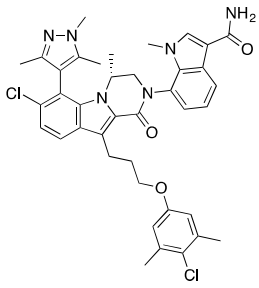
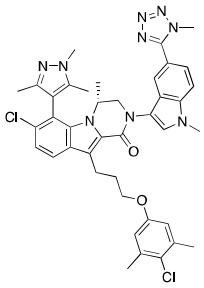
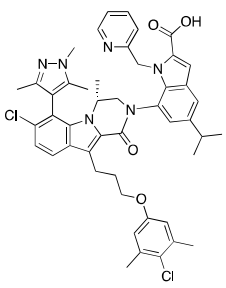
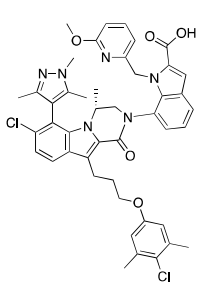
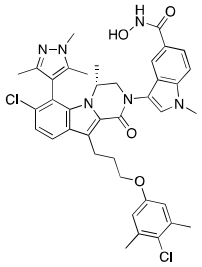
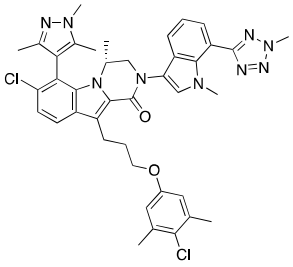
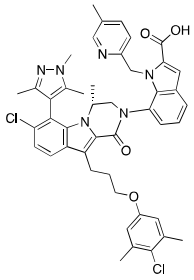
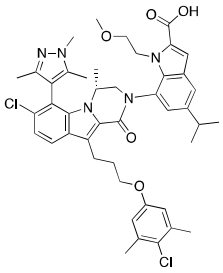
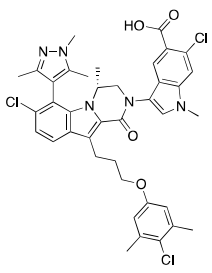
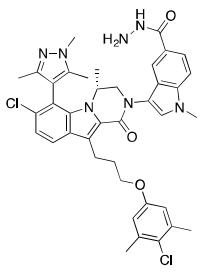
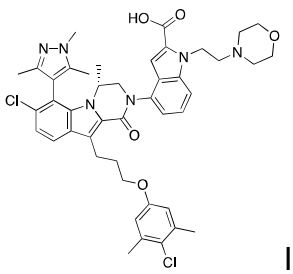
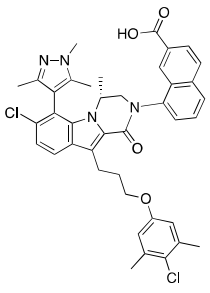
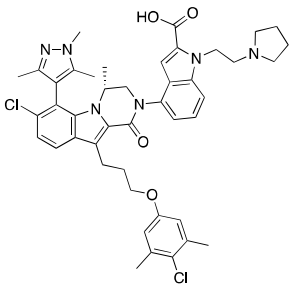
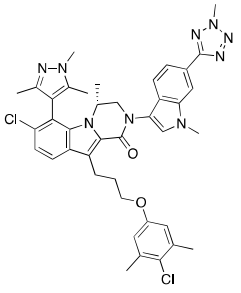
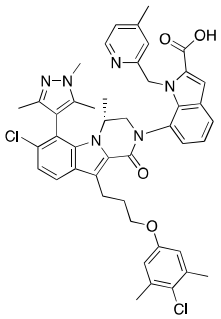
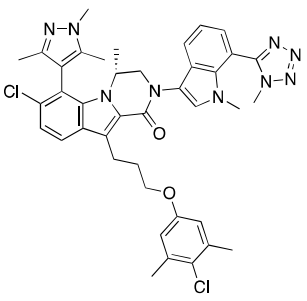
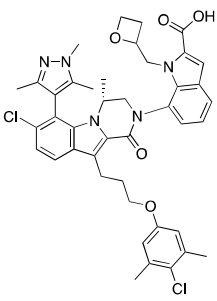


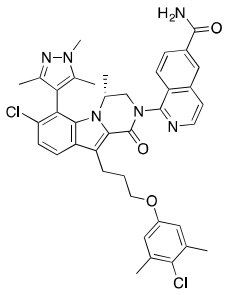
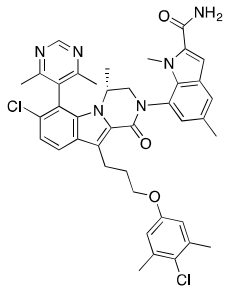
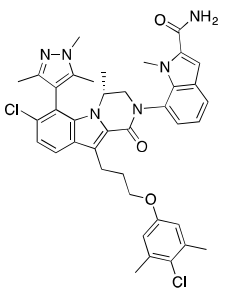
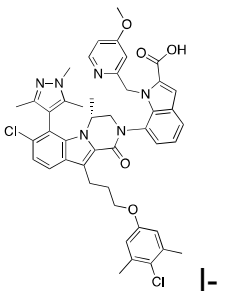
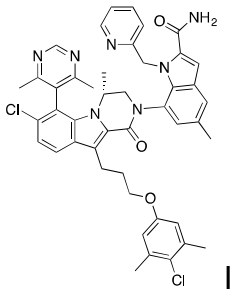
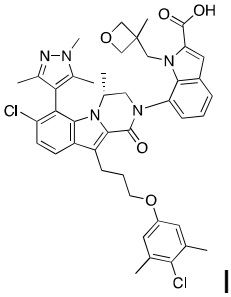
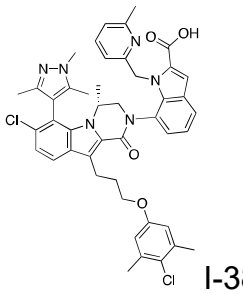
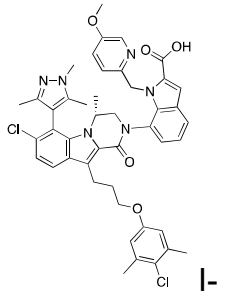
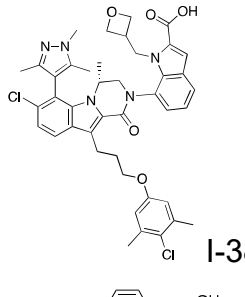
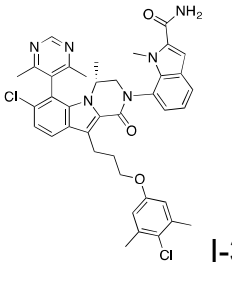
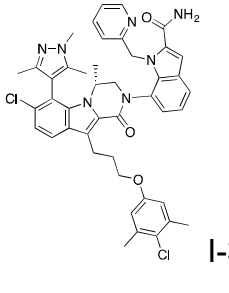
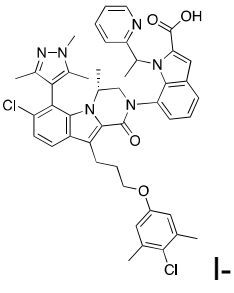
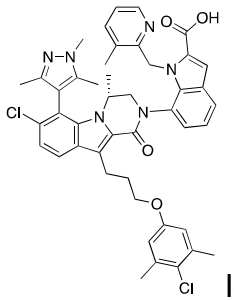
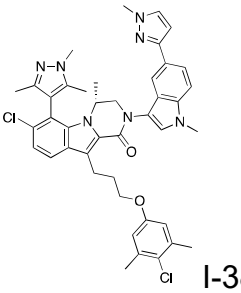
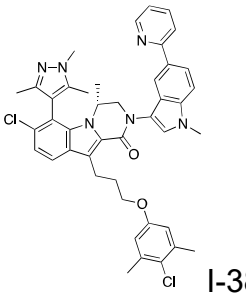
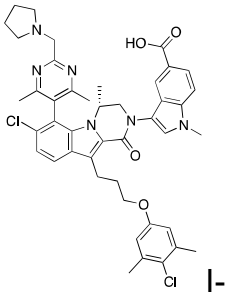
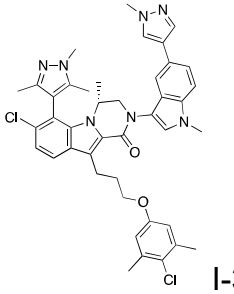
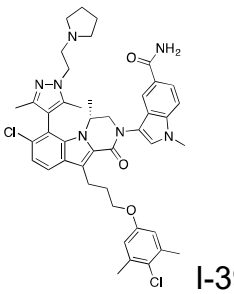
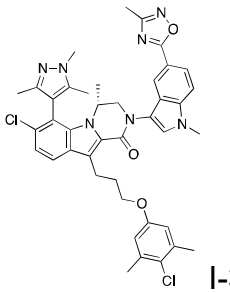
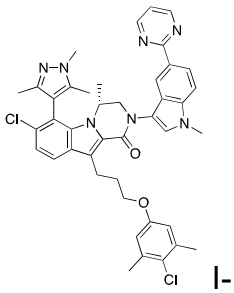
I-354,

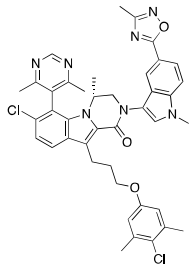


I-355,

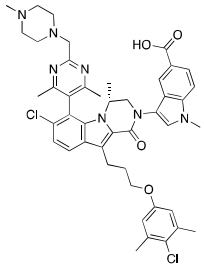
I-356,


I-357,

I-358,

I-359,

I-360,

I-361,

I-362,

I-363,

I-364,

I-365,

I-366,

I-367,

I-368,

I-369,

I-370,

I-371,

I-372,

I-374,

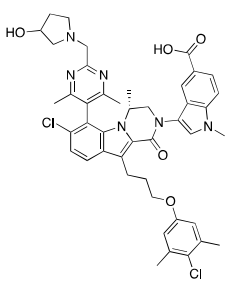

I-375,

I-376,

I-377,

I-

378,

I-379,

I-380,

I-381,

I-
382,

I-383,

I-384,

I-385,
I-

386,

I-387,

I-388,

I-389,
I-

390,

I-391,

I-392,

I-393,
I-



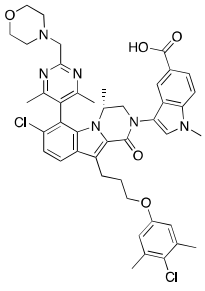
394,



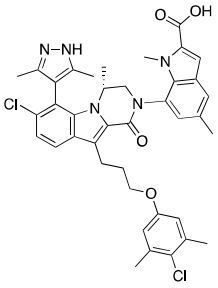
I-395,



I-396,

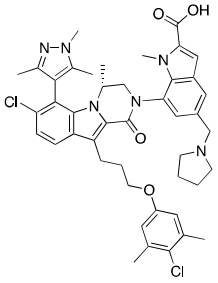


I-397,

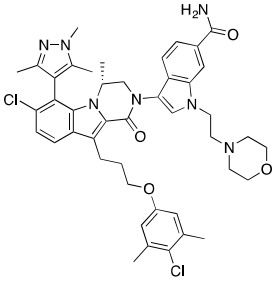


I-

398,

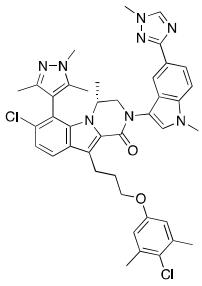


I-400,

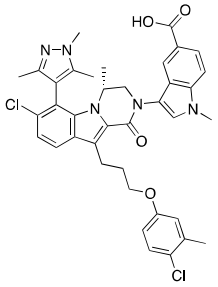


I-401,

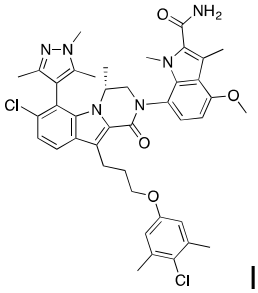
I-402,



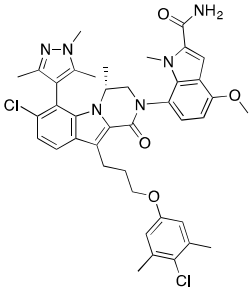
I-403,



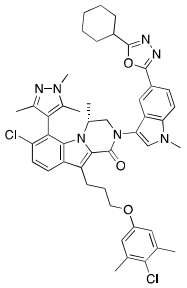
I-407,



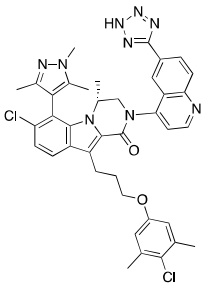
I-411,



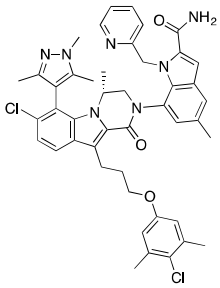
I-



412,

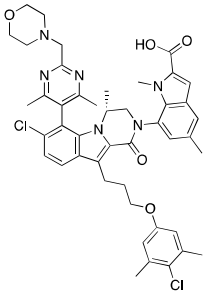


I-413,

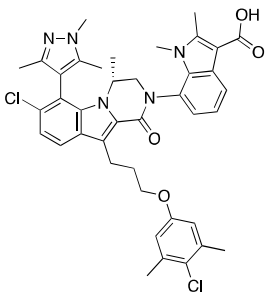


I-414,

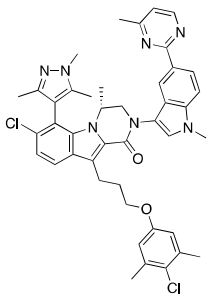
I-415,



I-

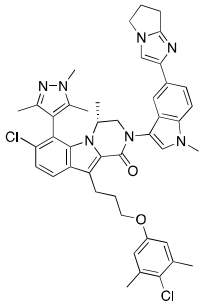


416,

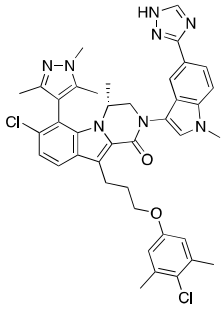
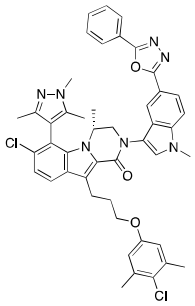
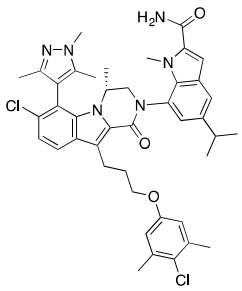
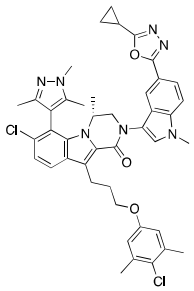
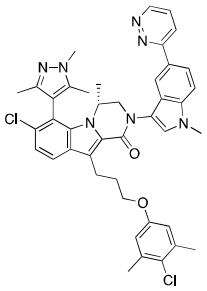
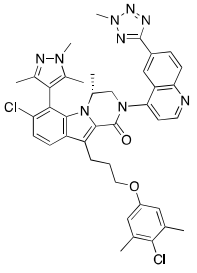
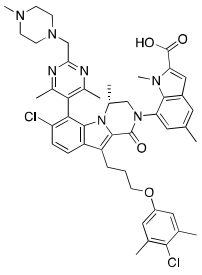
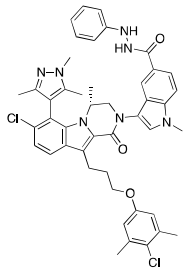
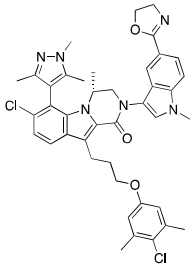
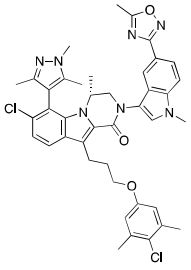
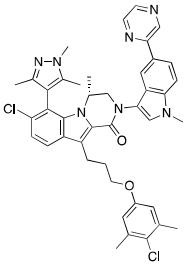
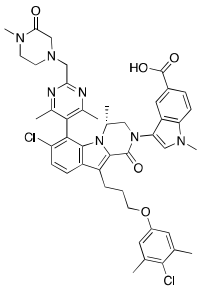
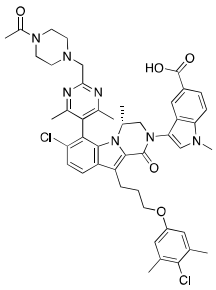
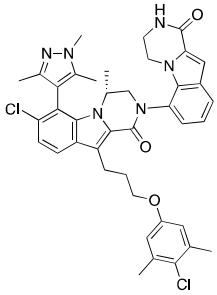
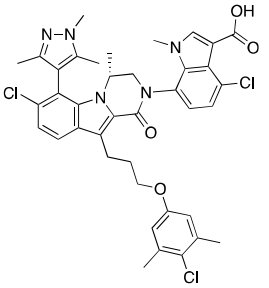
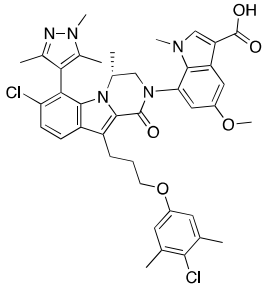
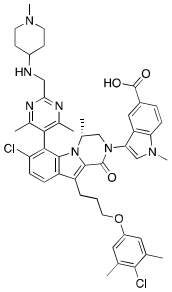
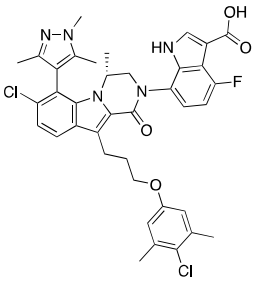
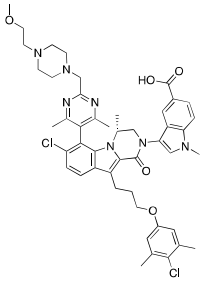


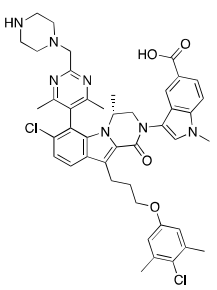
I-417,

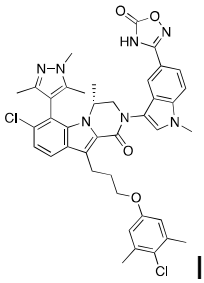
I-418,

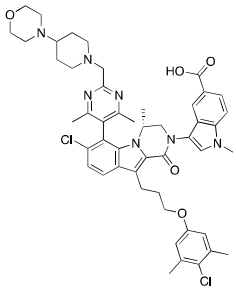


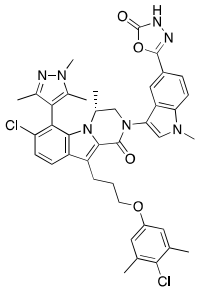
I-419,


I-420,

I-421,

I-422,

I-423,

I-424,

I-425,

I-426,

I-427,

I-428,

I-429,

I-430,

I-432,

I-433,

I-434,

I-435,

I-436,

I-437,

I-438,

I-

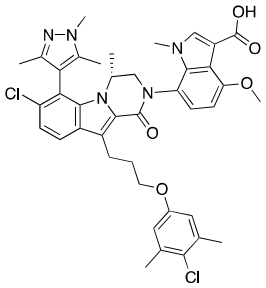


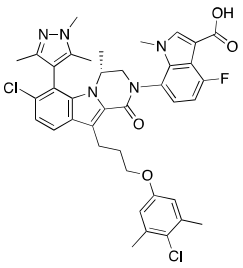
439, 

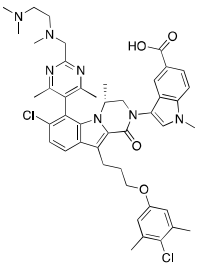
I-441, 

I-442, 

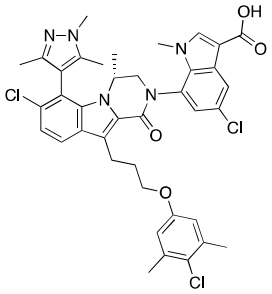
I-443, I-

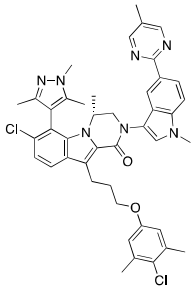


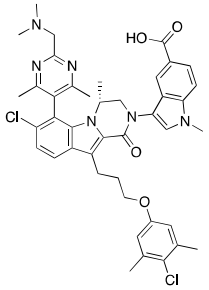
444, 

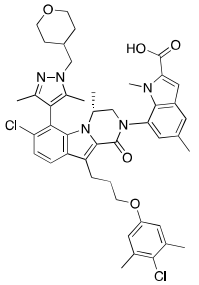
I-445, 

I-447, I-448,

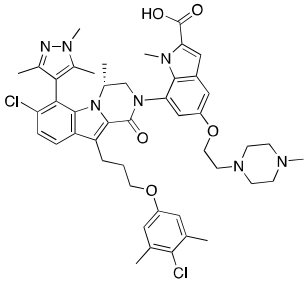


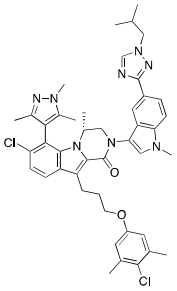
I-449, 

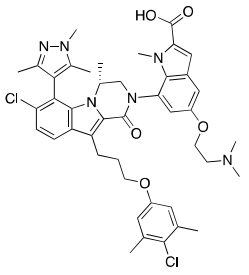
I-450, 

I-451, 

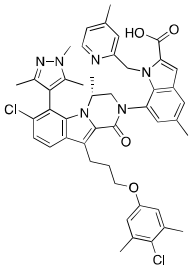
I-

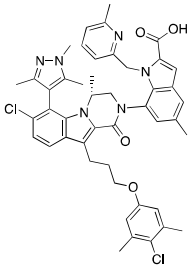


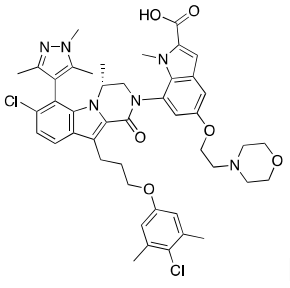
452, 

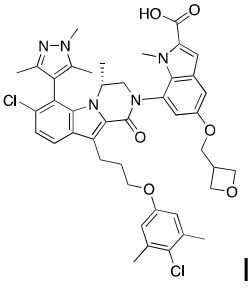
I-453, 

I-454, I-455,

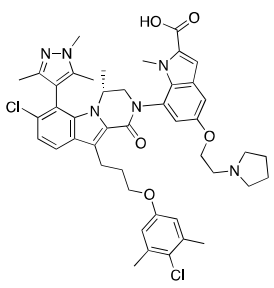


I-456, 

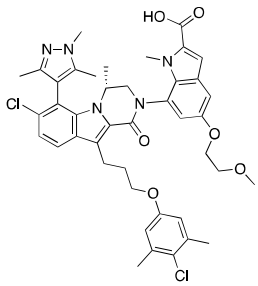
I-457, 

I-458, 

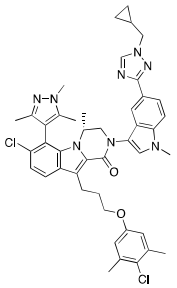
I-



459,

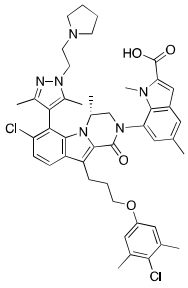


I-460,

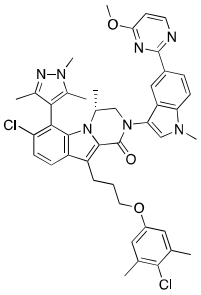


I-461,

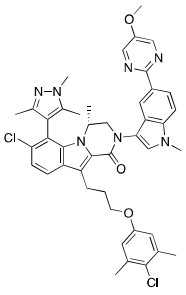
I-462,



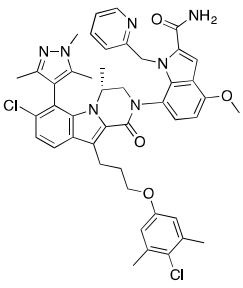
I-463,



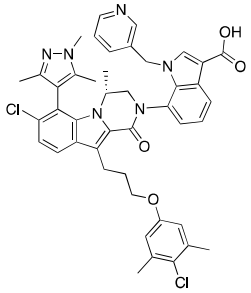
I-464,



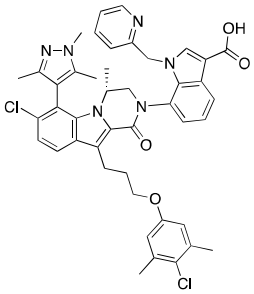
I-465,



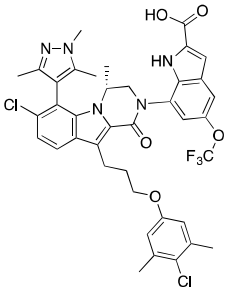
I-466,



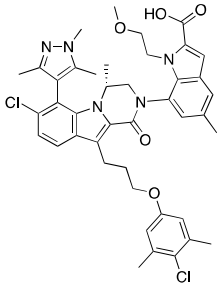
I-467,



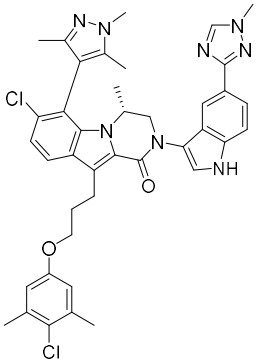
I-468,



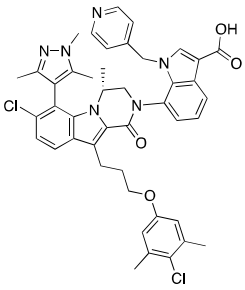
I-469,



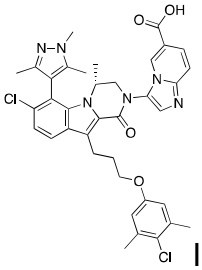
I-470,



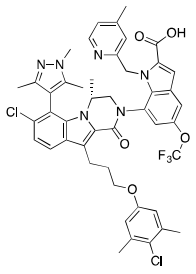
I-471,



I-472,

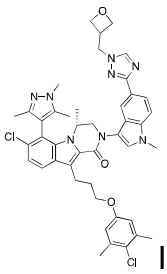


I-

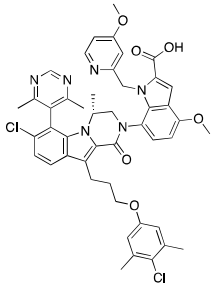


473,

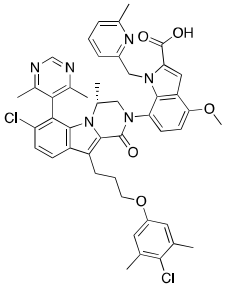
I-474,



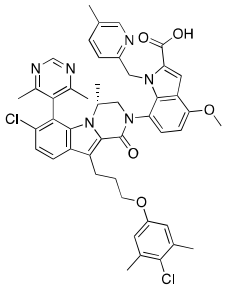
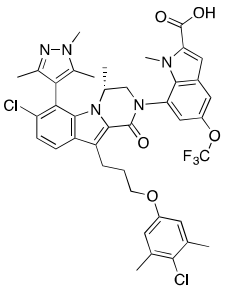
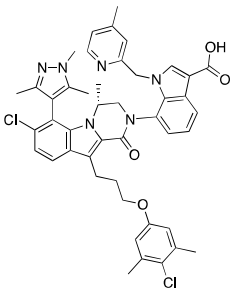
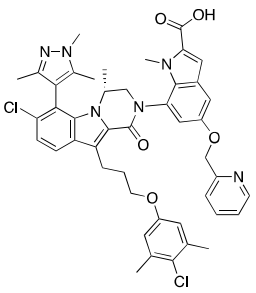
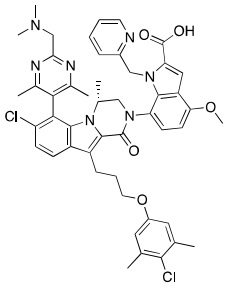
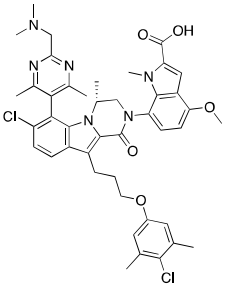
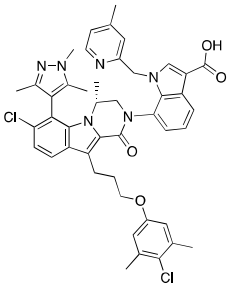
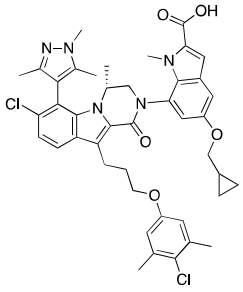
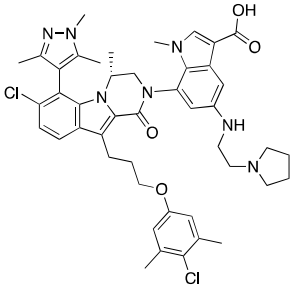
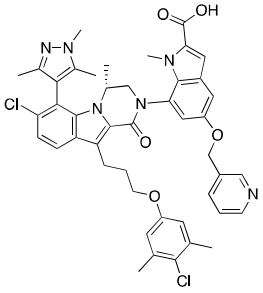
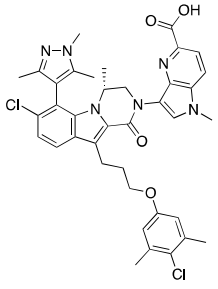
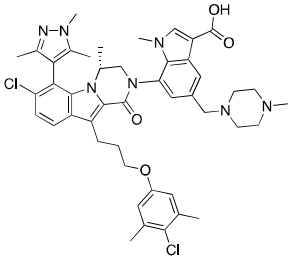
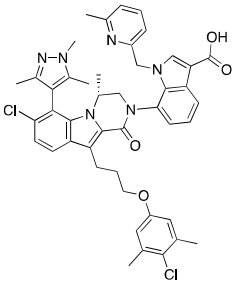
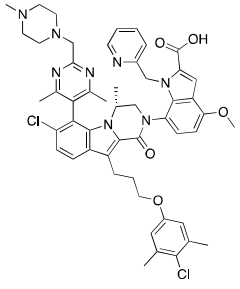
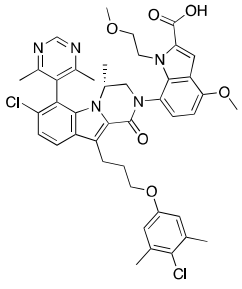
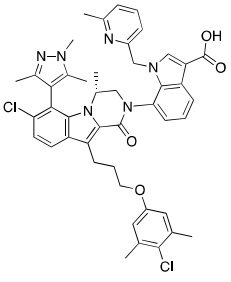
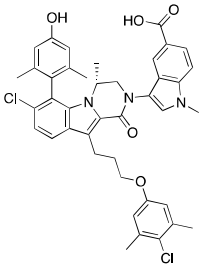
I-475,

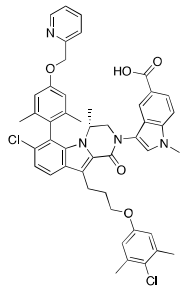


I-476,

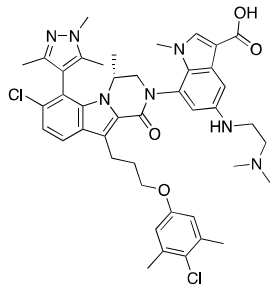


I-477,

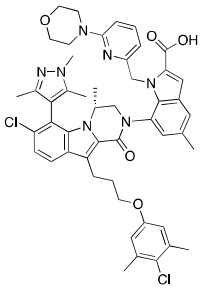

I-478,

I-479,

I-480,


I-481,

I-482,

I-483,
I-484,

I-485,

I-486,

I-487,

I-489,

I-490,

I-491,

I-492,

I-493,

I-494,

I-



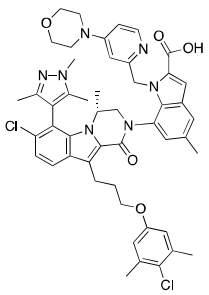
496,



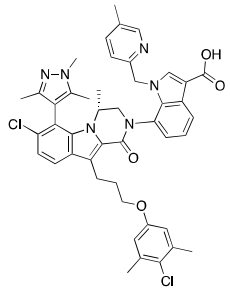
I-497,



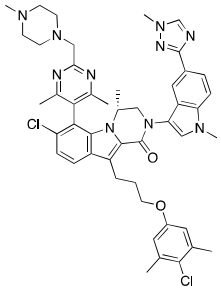
I-498,



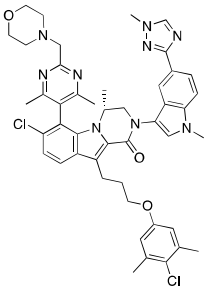
I-499,



I-500,

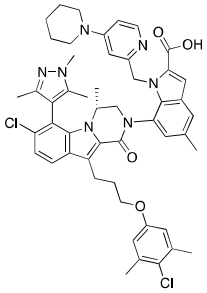


I-501,

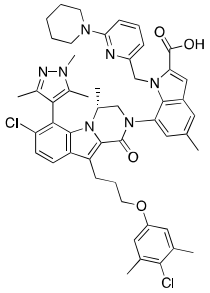


I-502,

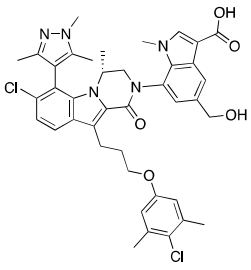
I-503,



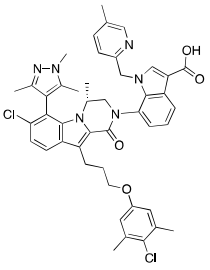
I-504,



I-505,

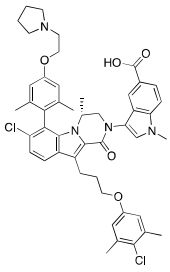


I-506,

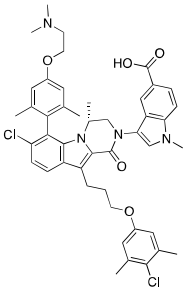


I-

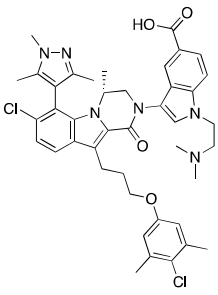
507,



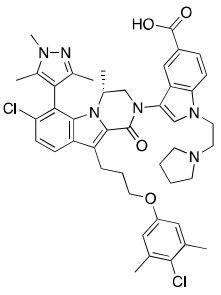
I-508,



I-509,

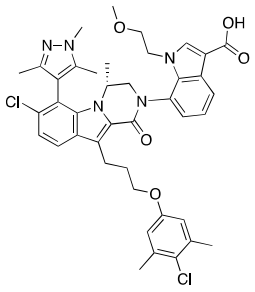


I-510,

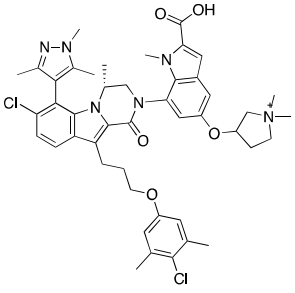


I-

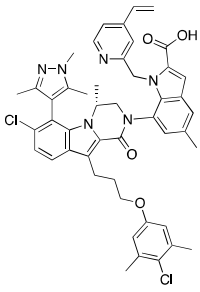
511,



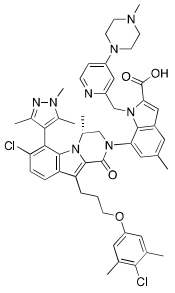
I-512,



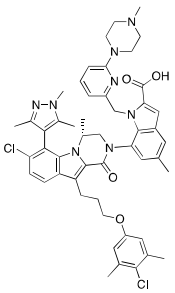
I-513,



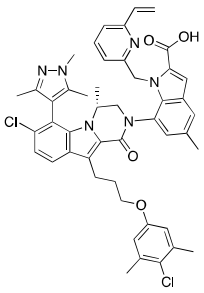
I-514,



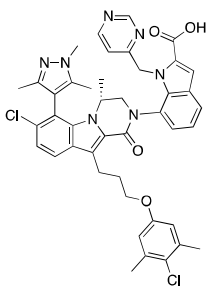
I-515,



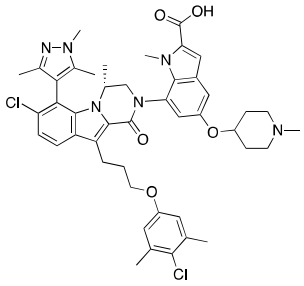
I-516,



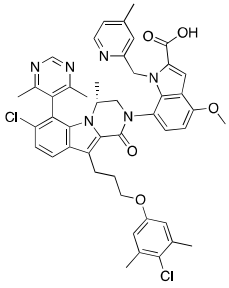
I-517,



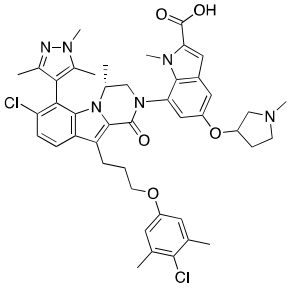
I-518,



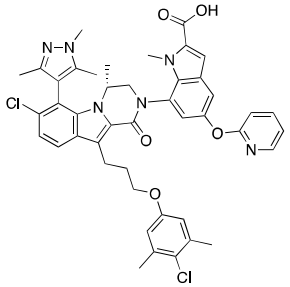
I-519,



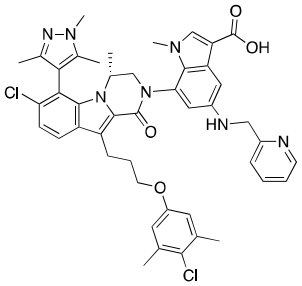
I-520,



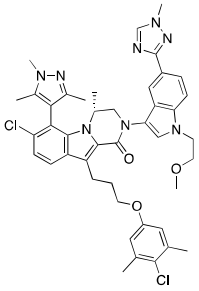
I-521,



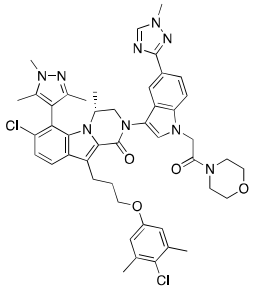
I-522,



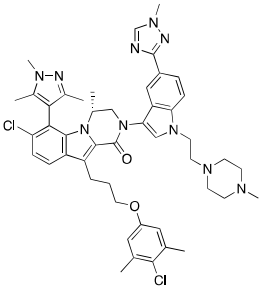
I-523,



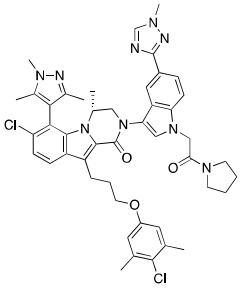
I-524,



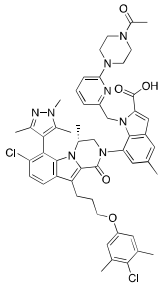
I-525,



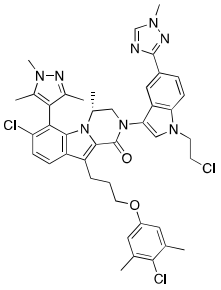
I-526,



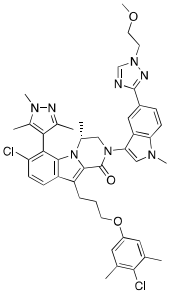
I-527,



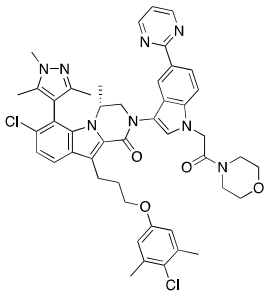
I-528,



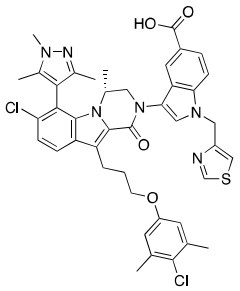
I-529,



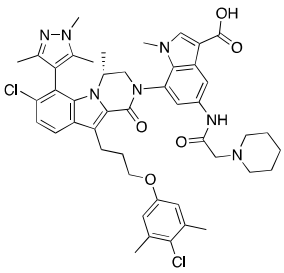
I-530,



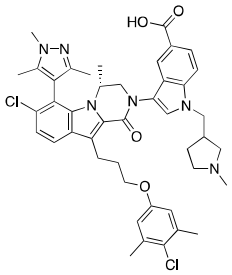
I-531,



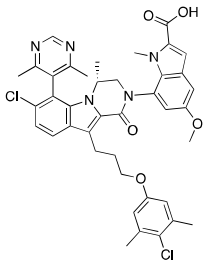
I-532,



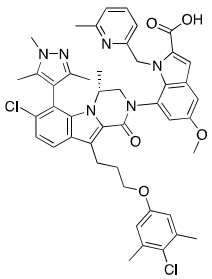
I-533,



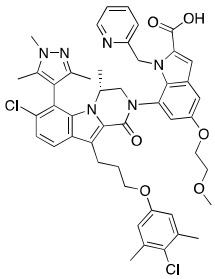
I-534,



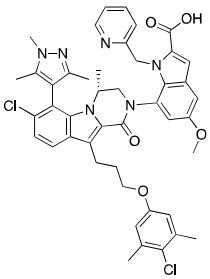
I-535,



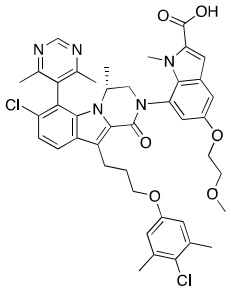
I-536,



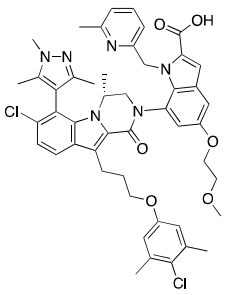
I-537,



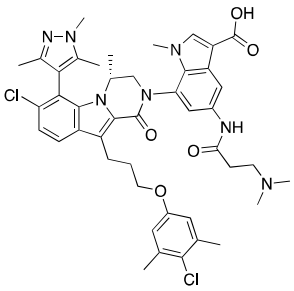
I-538,



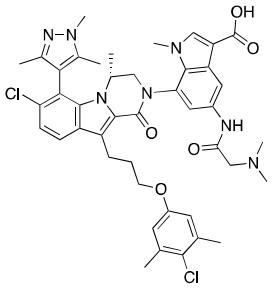
I-539,



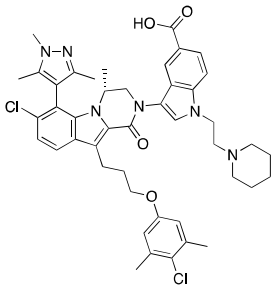
I-540,



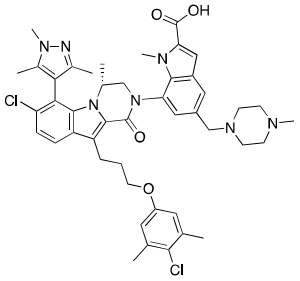
I-541,



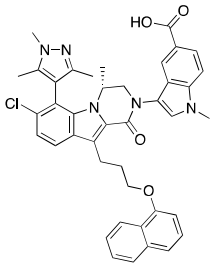
I-542,



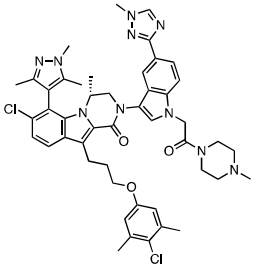
I-543,



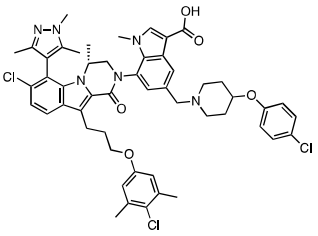
I-544,



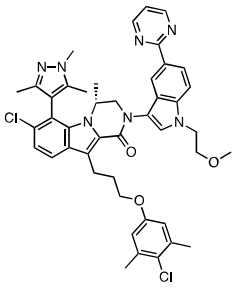
I-545,



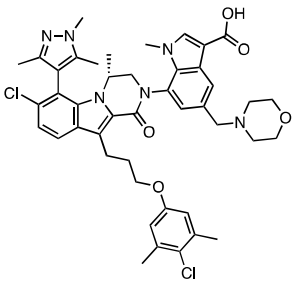
I-546,



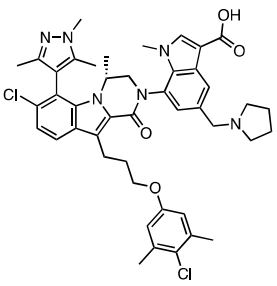
I-547,



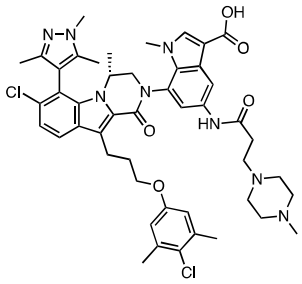
I-548,



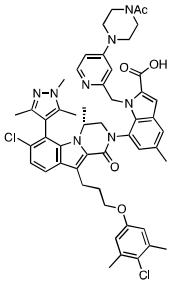
I-549,



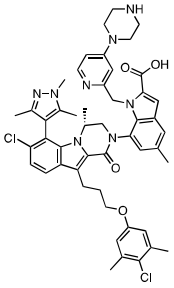
I-550,



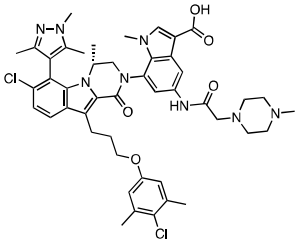
I-551,



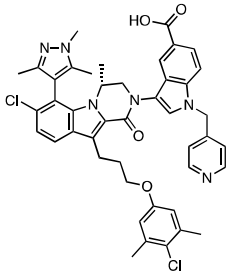
I-552,



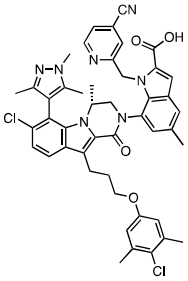
I-553,



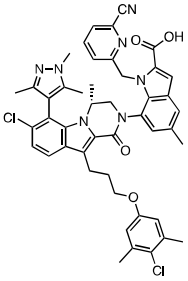
I-554,



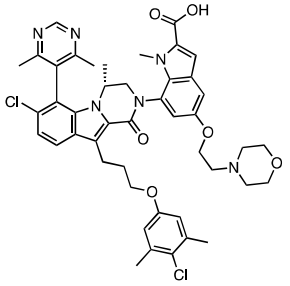
I-555,



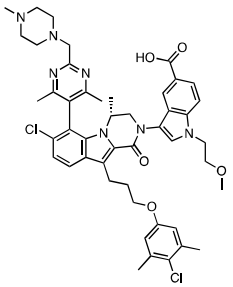
I-556,



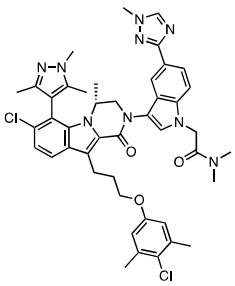
I-557,



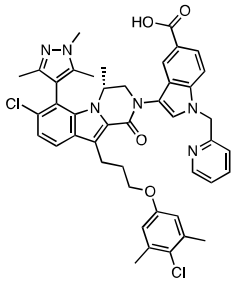
I-558,



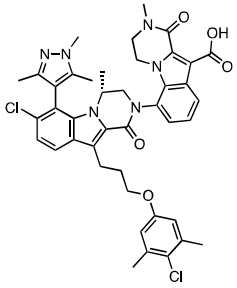
I-559,



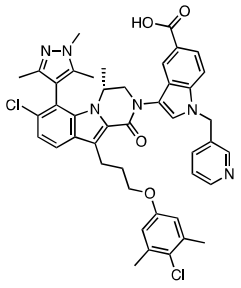
I-560,



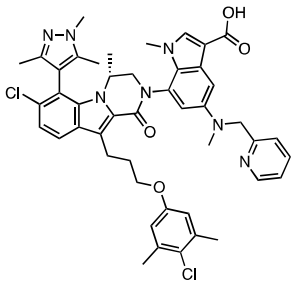
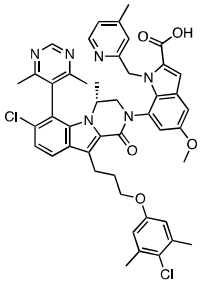
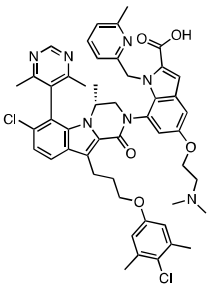
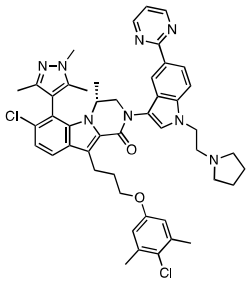
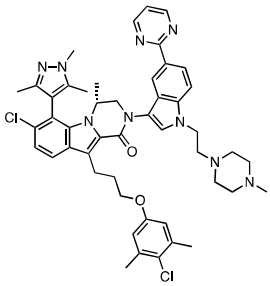
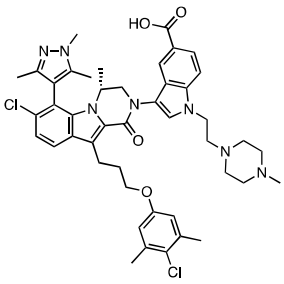
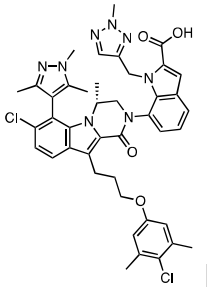
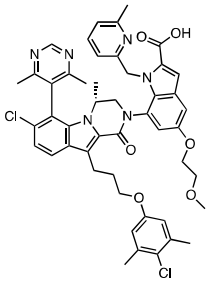
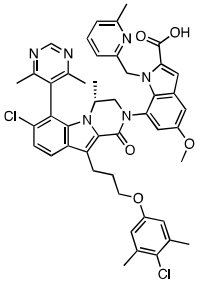
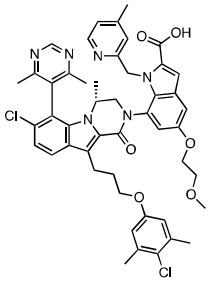
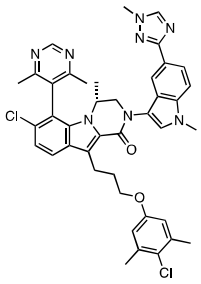
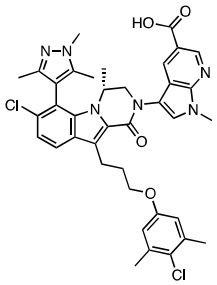
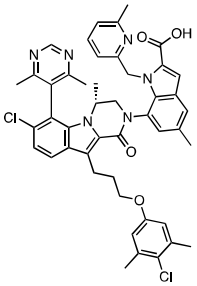
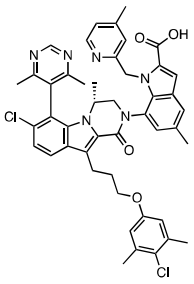
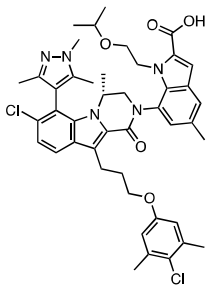
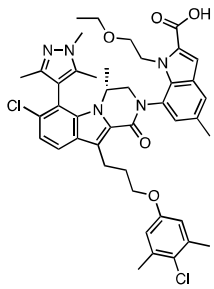
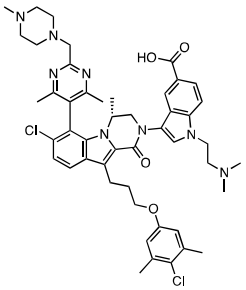
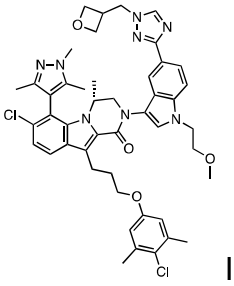
I-561,

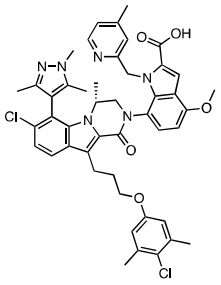


I-562,

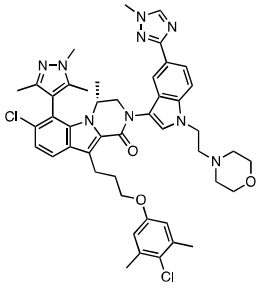


I-563,

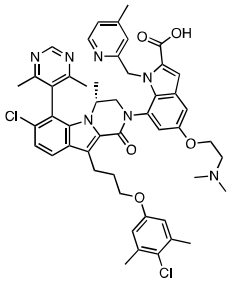

I-564,

I-565,

I-566,

I-567,

I-568,

I-569,

I-570,

I-571,

I-572,

I-573,

I-574,

I-575,

I-576,

I-577,

I-578,

I-579,

I-580,

I-



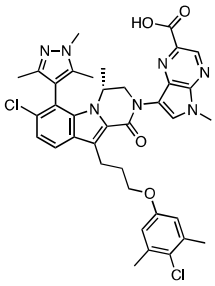
581,



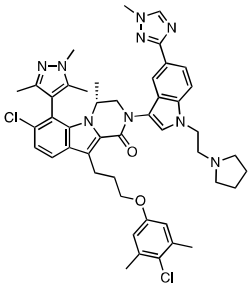
I-582,



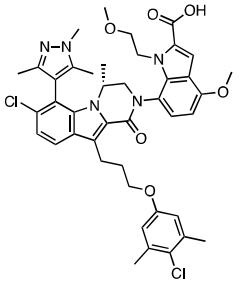
I-583,



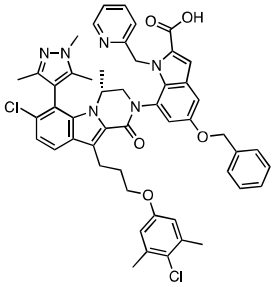
I-584,



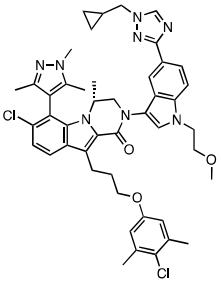
I-585,



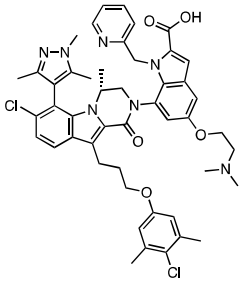
I-586,



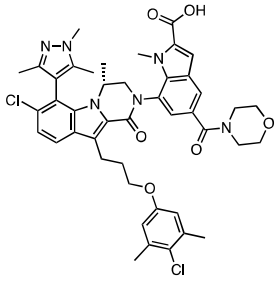
I-587,



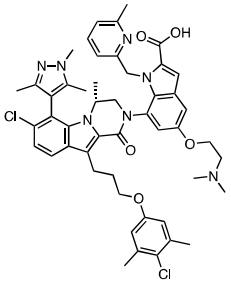
I-588,



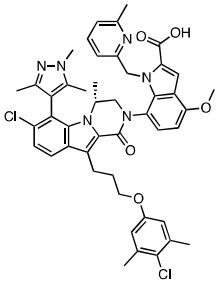
I-589,



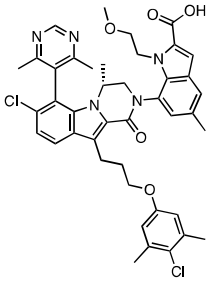
I-590,



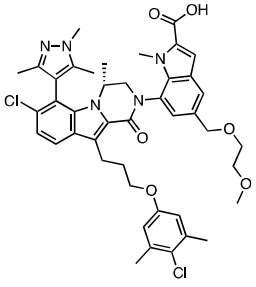
I-591,



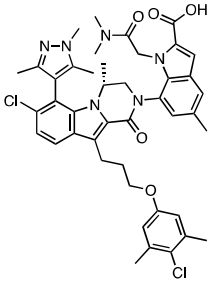
I-592,



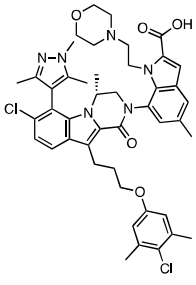
I-593,



I-594,

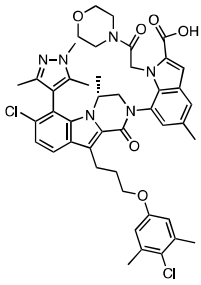
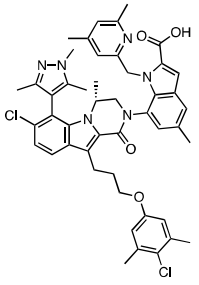
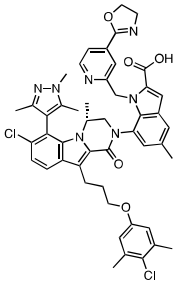
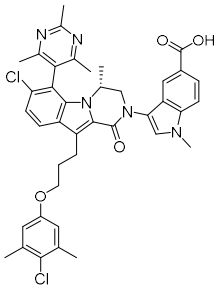
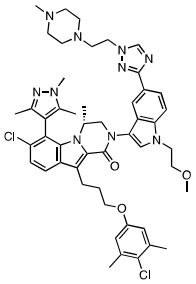
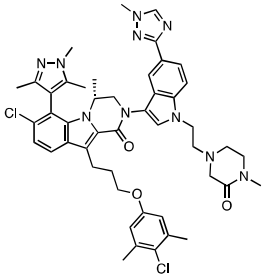
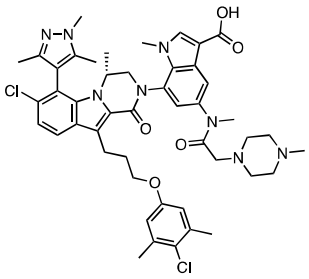
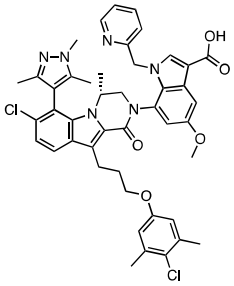
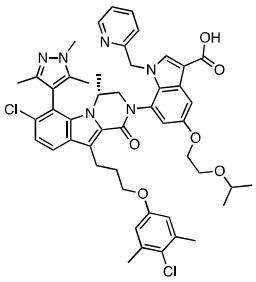
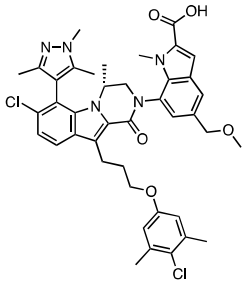
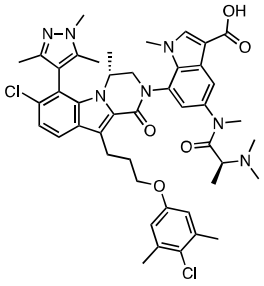
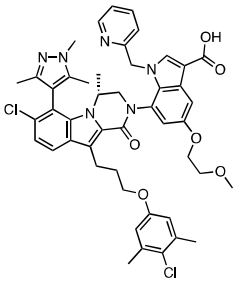
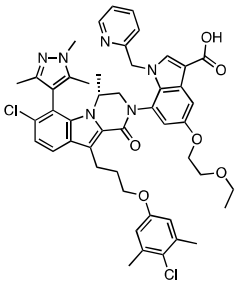
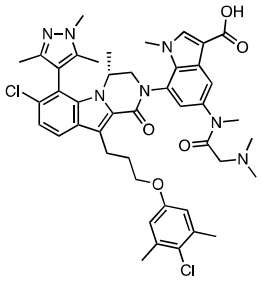
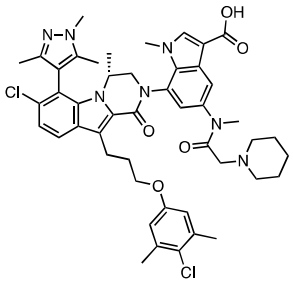
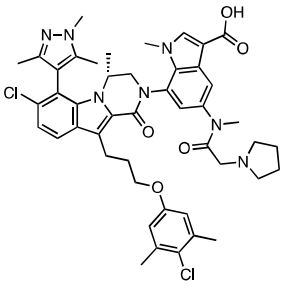


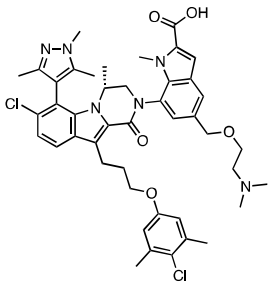
I-595,



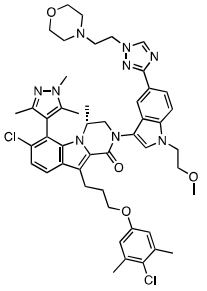
I-596,

I-597,

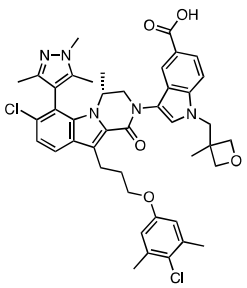

I-598,

I-599,

I-600,

I-601,

I-602,

I-603,

I-604,

I-605,

I-606,

I-607,

I-608,

I-609,

I-610,

I-611,

I-612,

I-613,



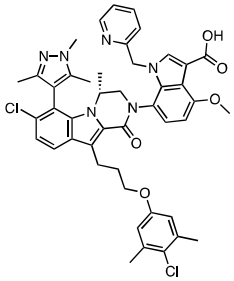
I-614,



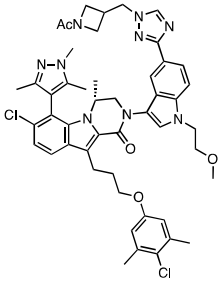
I-615,



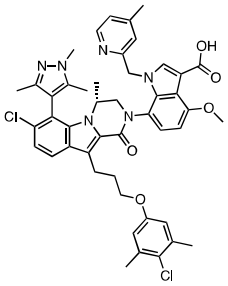
I-616,



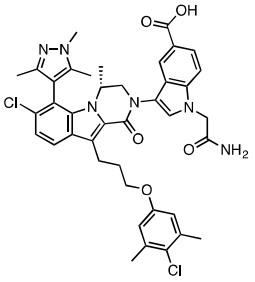
I-617,

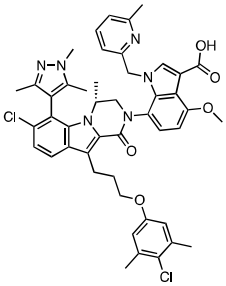


I-618,

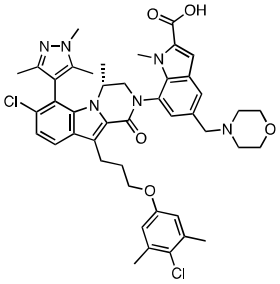


I-619,

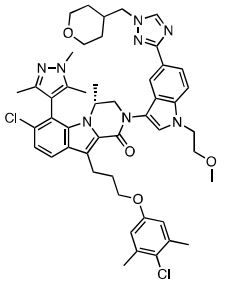




I-620,

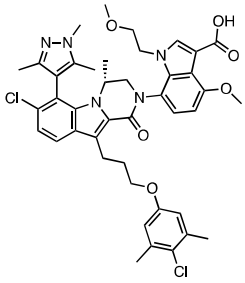


I-621,

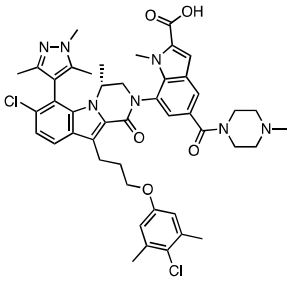


I-623,

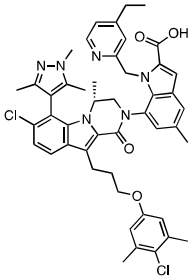
I-624,



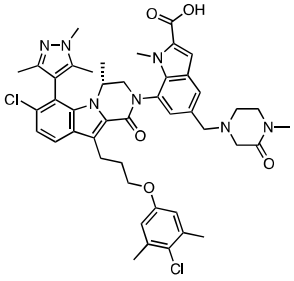
I-625,



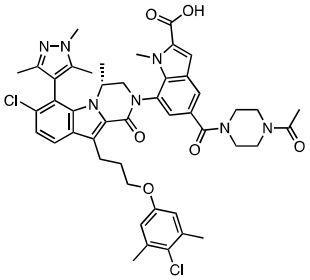
I-626,



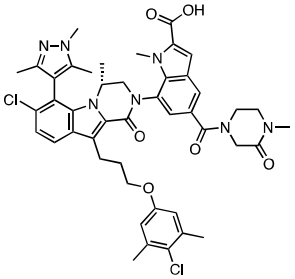
I-627,



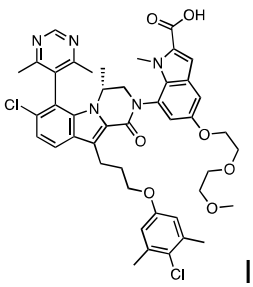
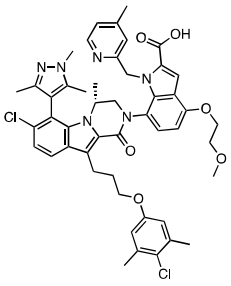
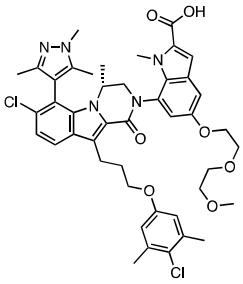
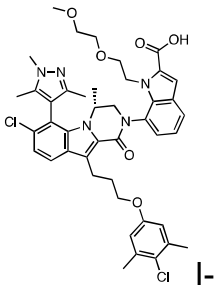
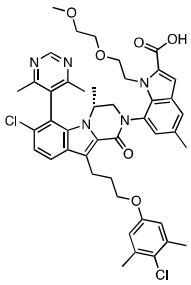
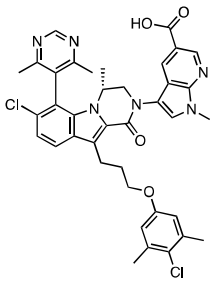
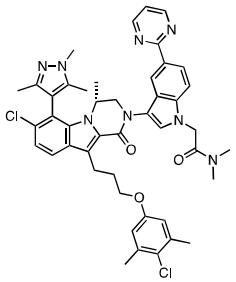
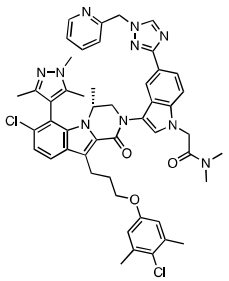
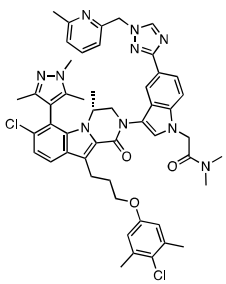
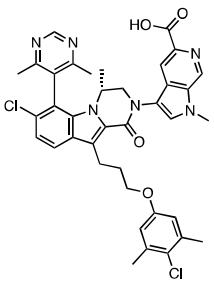
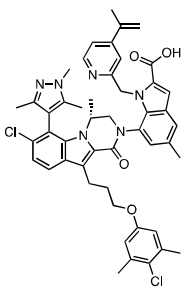
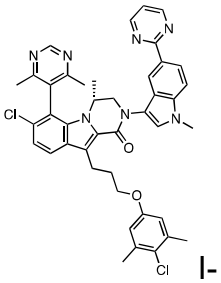
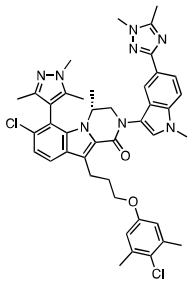
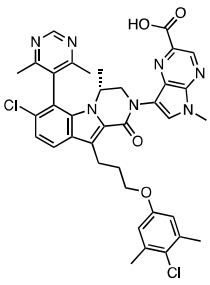
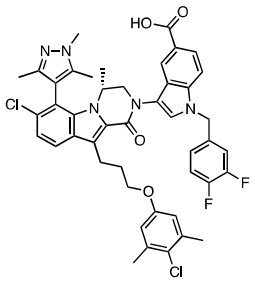
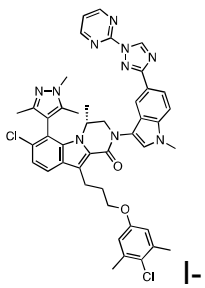
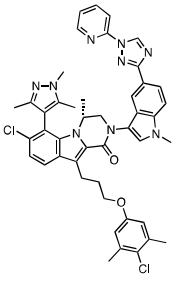
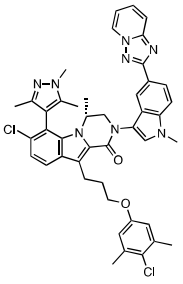
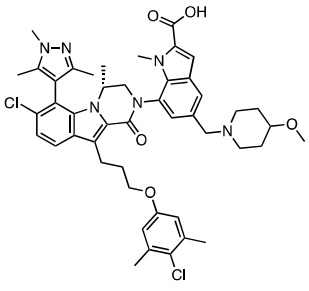
I-628,

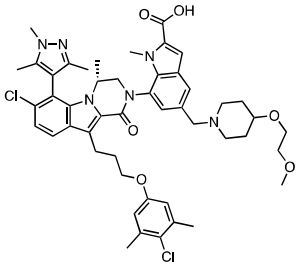


I-629,

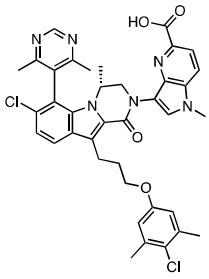


I-630,

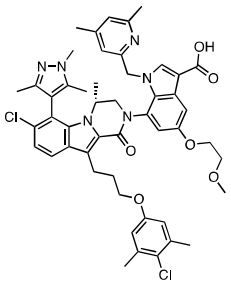

I-631,

I-632,

I-633,

I-634,

I-635,

I-636,

I-637,

I-638,

I-639,

I-640,

I-641,

I-642,

I-643,

I-644,

I-645,

I-646,

I-647,

I-648,

I-649,



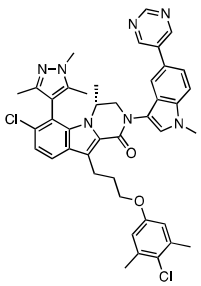
I-650,

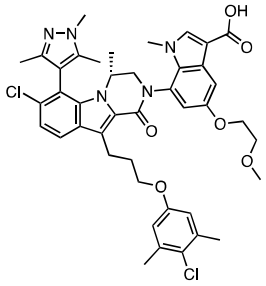


I-651,

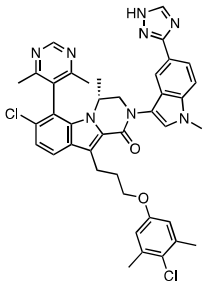


I-652,

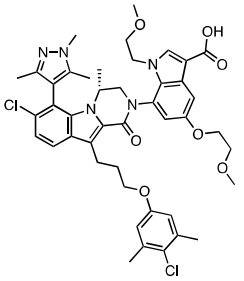




I-653,

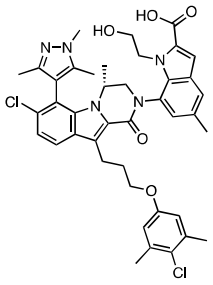


I-654,

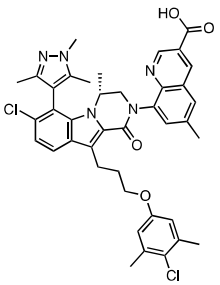


I-655,

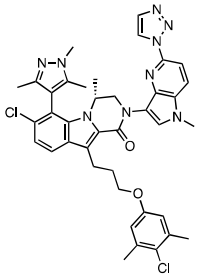
I-656,



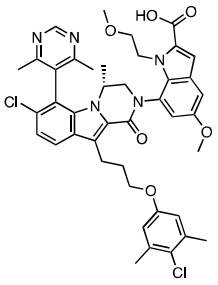
I-657,



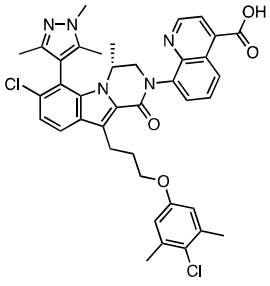
I-658,



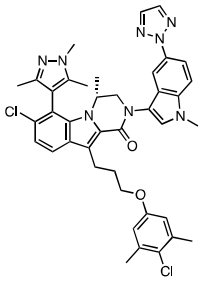
I-659,



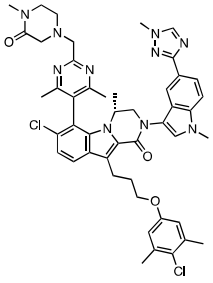
I-660,



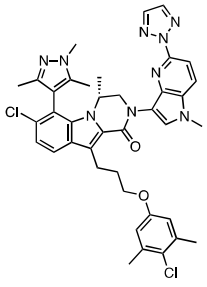
I-661,



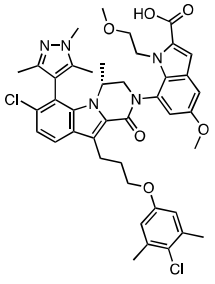
I-662,



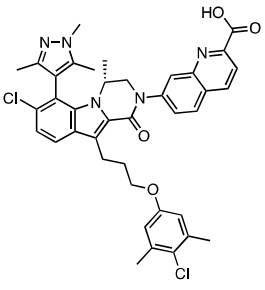
I-663,



I-

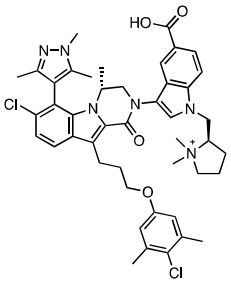


664,

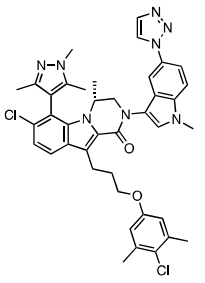
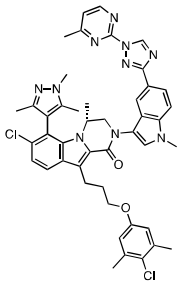
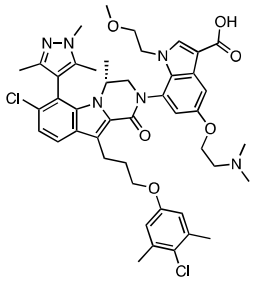
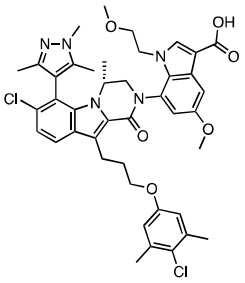
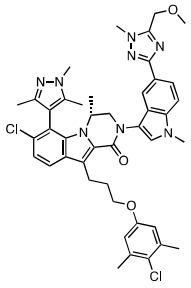
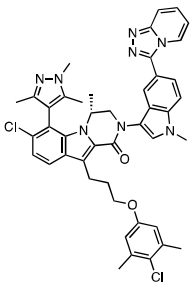
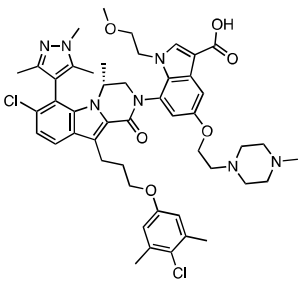
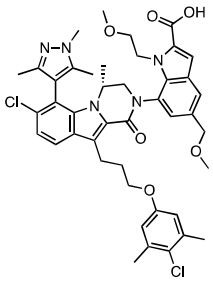
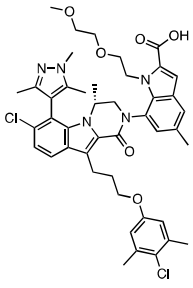
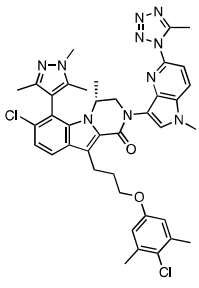
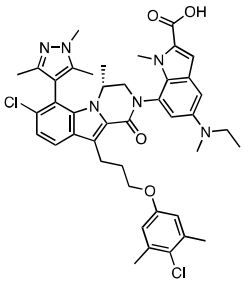
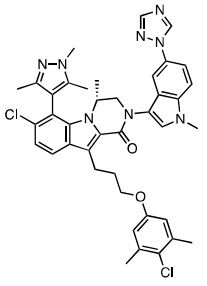
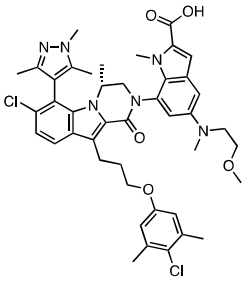
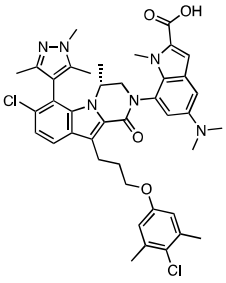
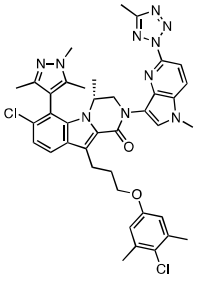
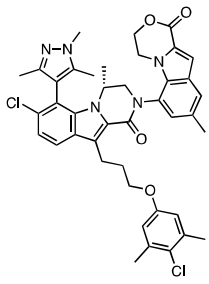
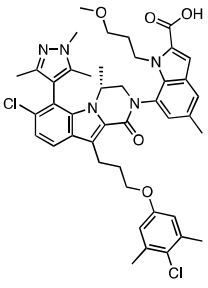
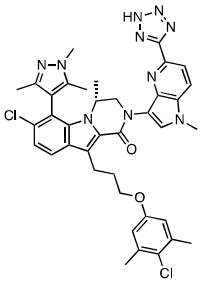


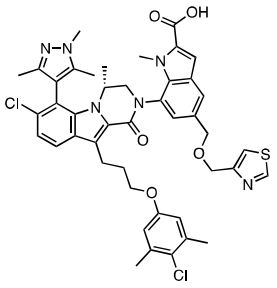
I-665,

I-666,

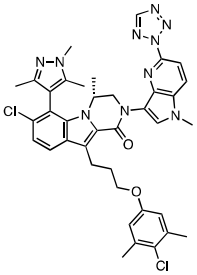


I-667,

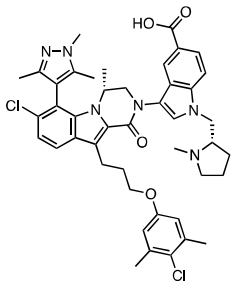

I-668,

I-670,

I-671,

I-672,

I-674,

I-675,

I-676,

I-677,

I-678,

I-679,

I-680,

I-681,

I-682,

I-683,

I-684,

I-685,

I-686,

I-687,



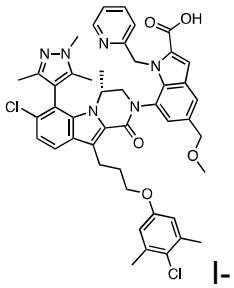
I-688,



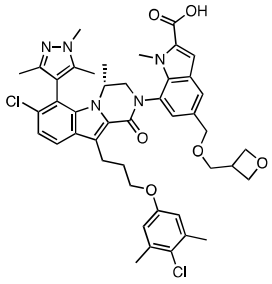
I-689,



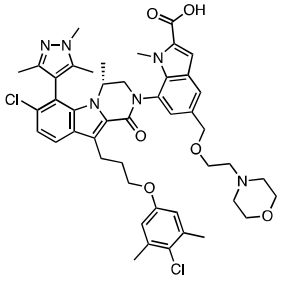
I-690,



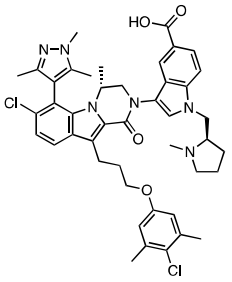
I-691,



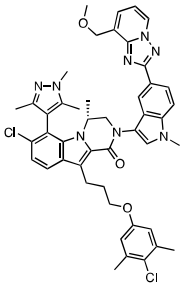
I-692,



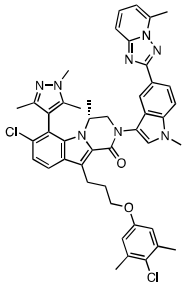
I-693,



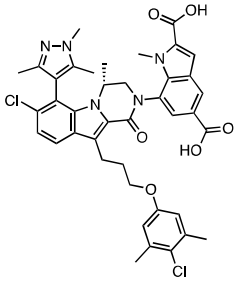
I-694,



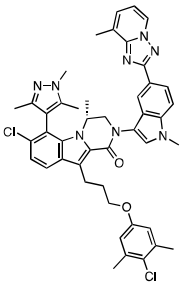
I-695,



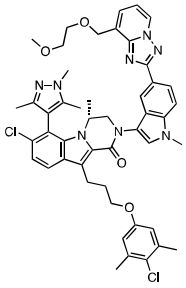
I-696,



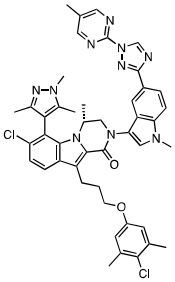
I-697,



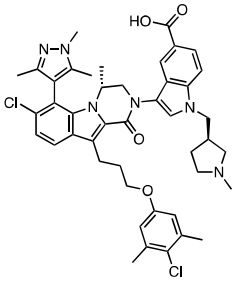
I-698,



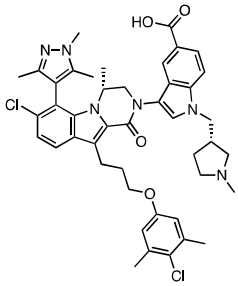
I-699,



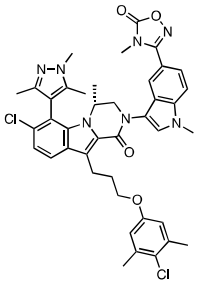
I-700,



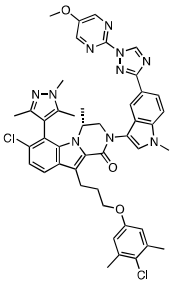
I-701,



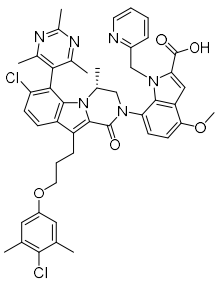
I-702,



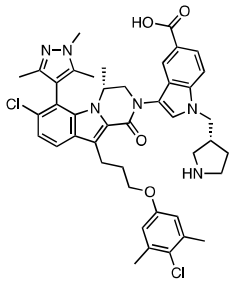
I-703,



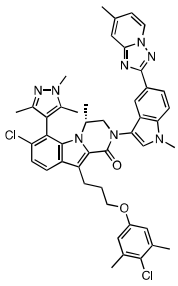
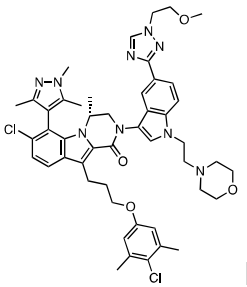
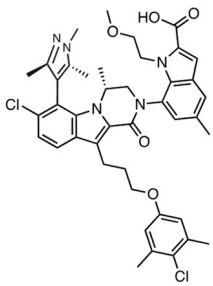
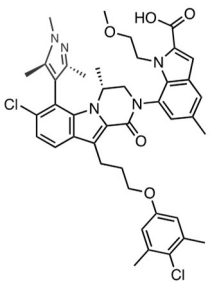
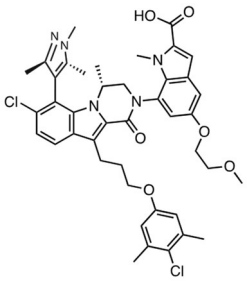
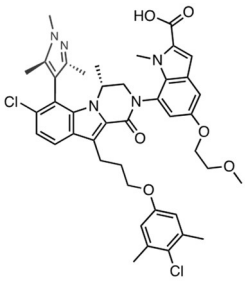
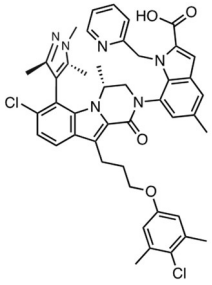
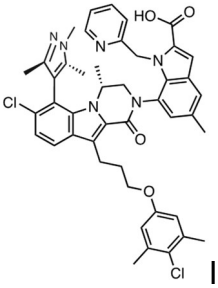
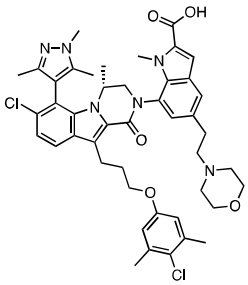
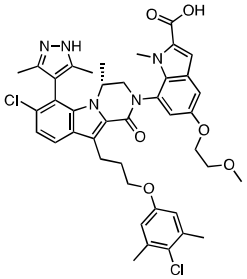
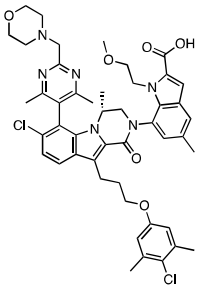
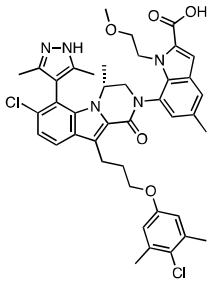
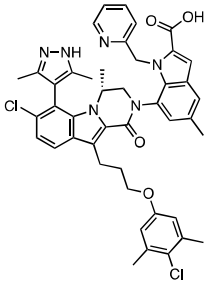
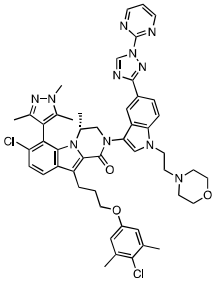
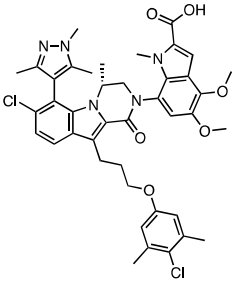
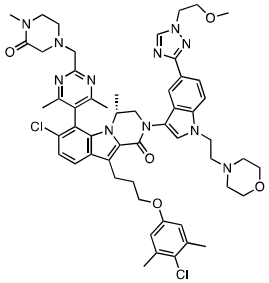
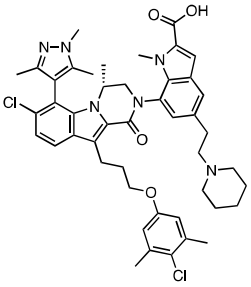
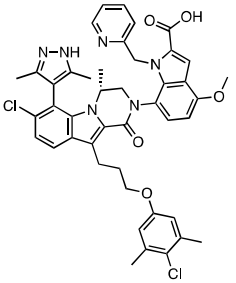
I-704,

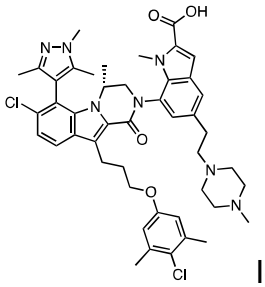
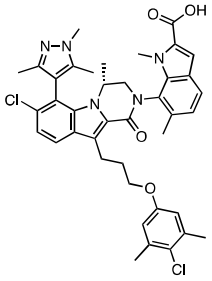
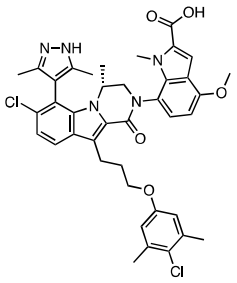
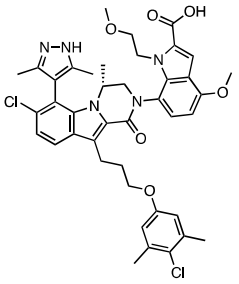


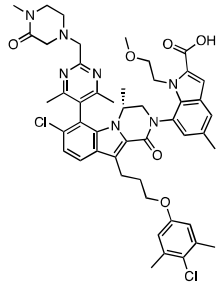
I-705,



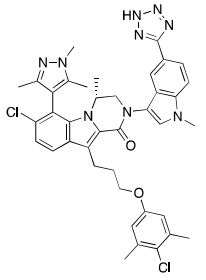
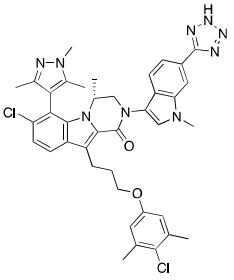
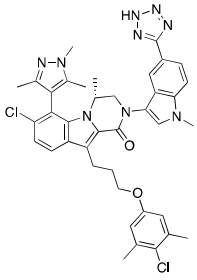
I-706,

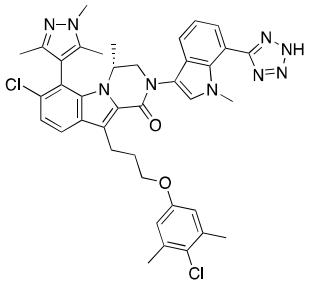
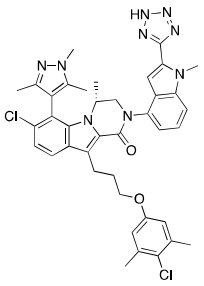
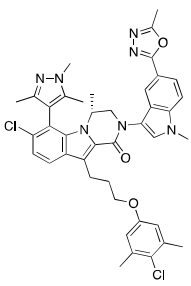
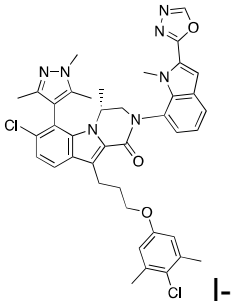

I-707,

I-708,

I-709,

I-710,

I-711,

I-712,

I-713,

I-714,

I-715,

I-716,

I-717,

I-718,

I-719,

I-720,

I-721,

I-722,

I-723,

I-724,

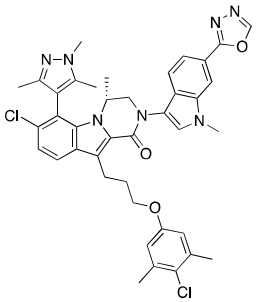
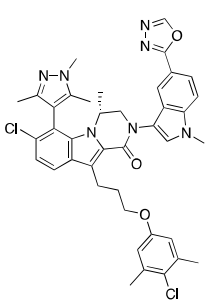
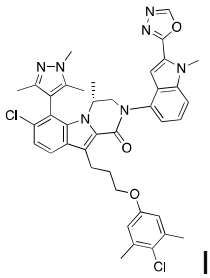
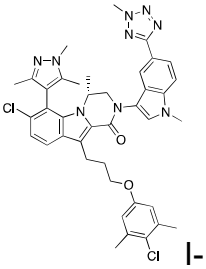
 I-725,  I-726,  I-727, 

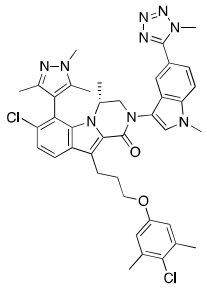
 I-728, e I-729, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

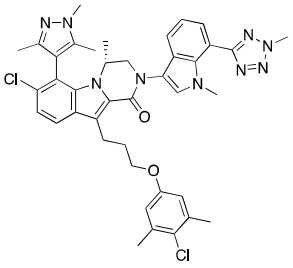
11. Composto, de acordo com a reivindicação 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste em:

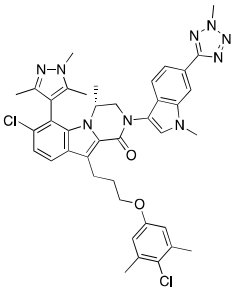
 I-235,  I-236,  I-251,

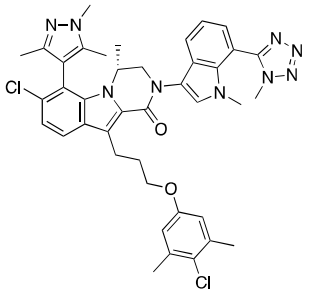
 I-258,  I-307,  I-337,  I-

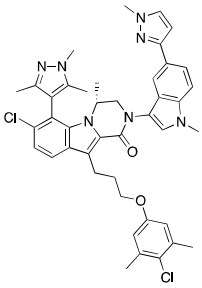
 341,  I-343,  I-346,  I-347, I-

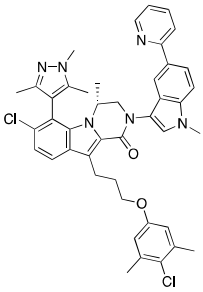


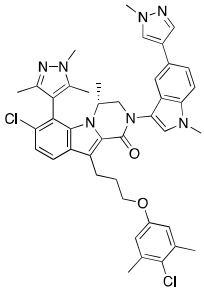
350, 

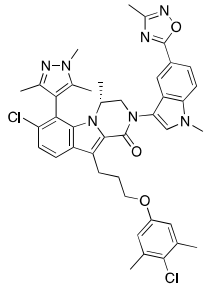
I-358, 

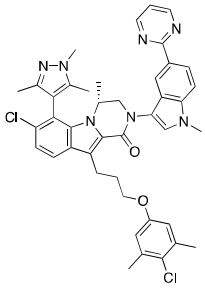
I-362, 

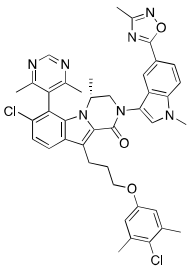
I-370, 

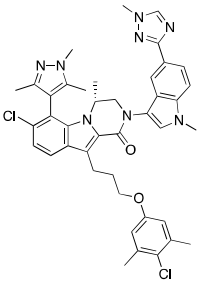
I-372, 

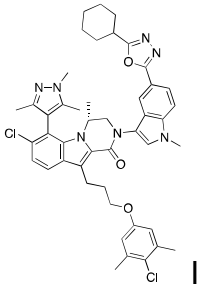
I-388, 

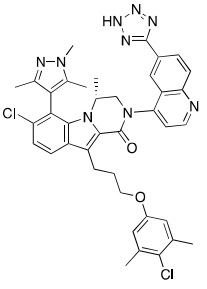
I-389, 

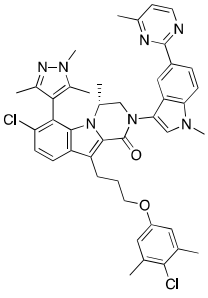
I-391, 

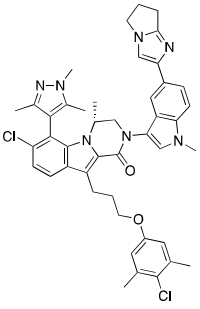
I-393, 

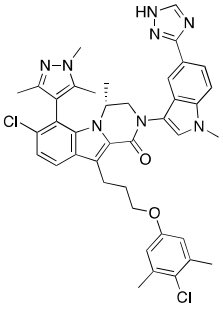
I-394, 

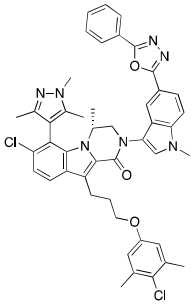
I-395, 

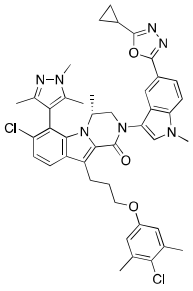
I-403, 

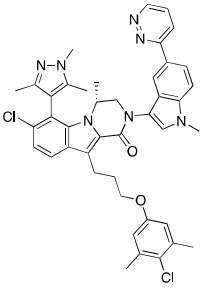
I-413, 

I-414, 

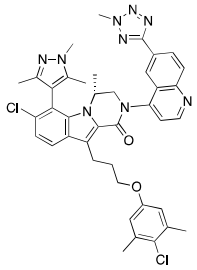
I-418, 

I-419, 

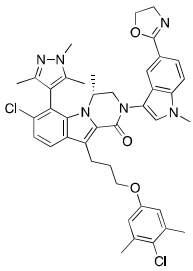
I-420, 

I-421, 

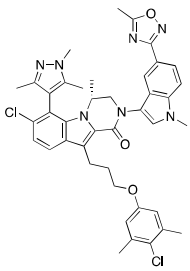
I-423, I-



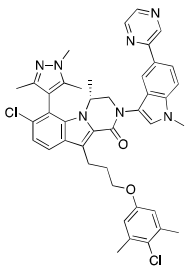
424,



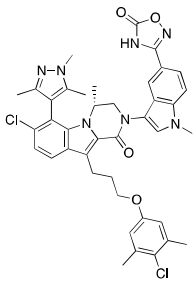
I-425,



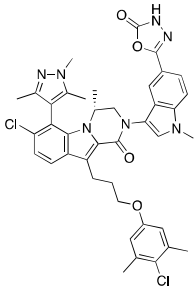
I-428,



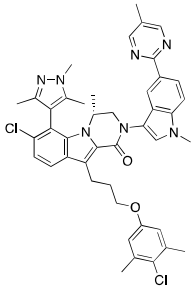
I-429,



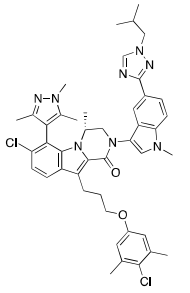
I-430,



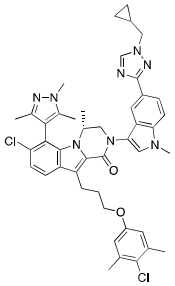
I-442,



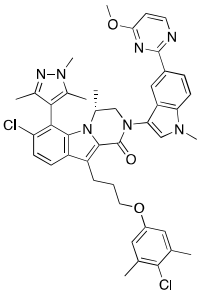
I-444,



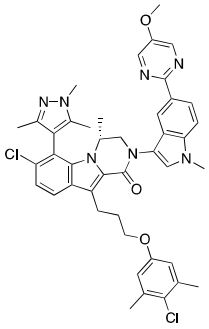
I-450,



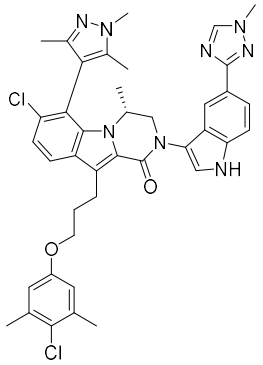
I-454,



I-462,

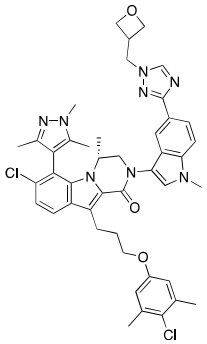


I-464,

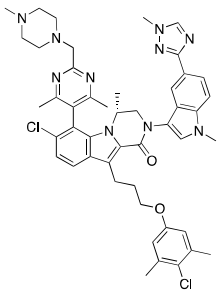


I-465,

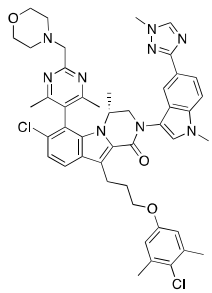
I-471,



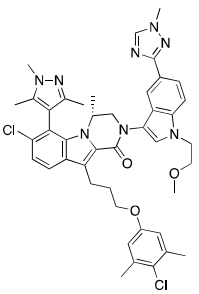
I-475,



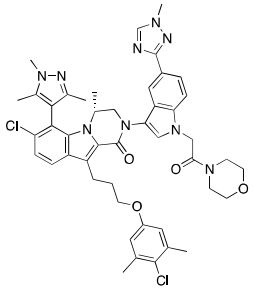
I-502,



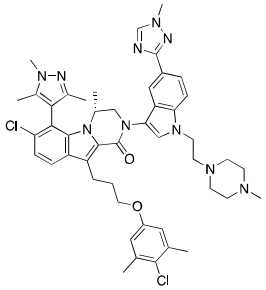
I-503,



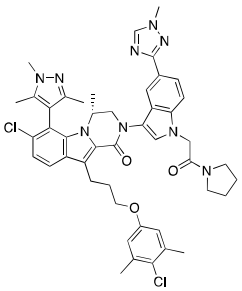
I-524,



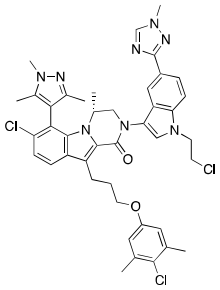
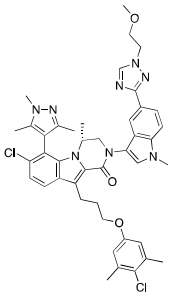
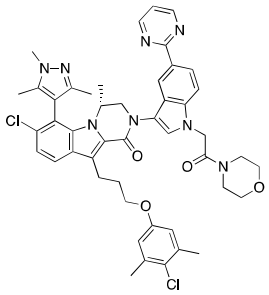
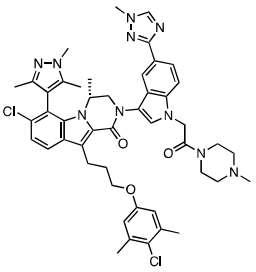
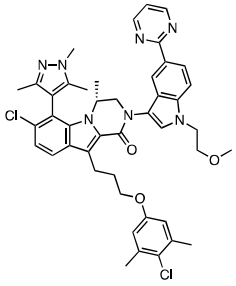
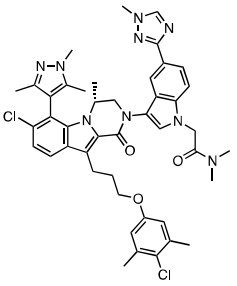
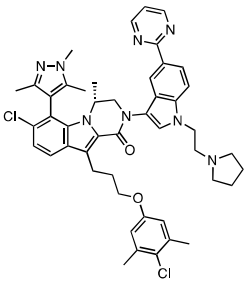
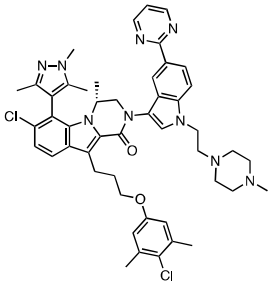
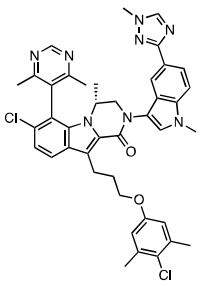
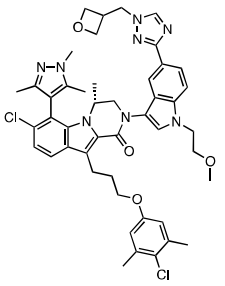
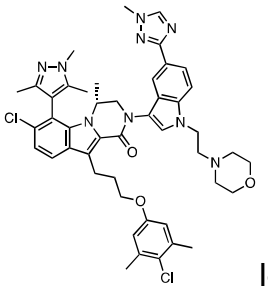
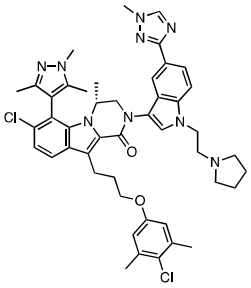
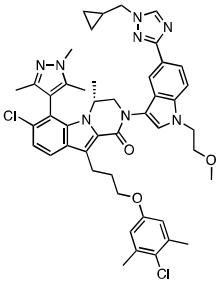
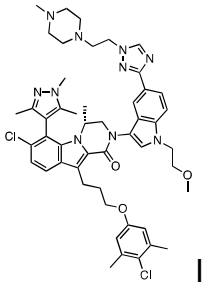
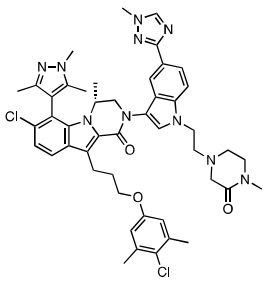
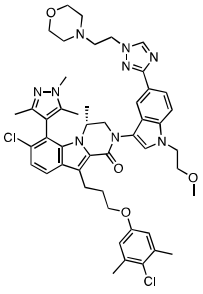
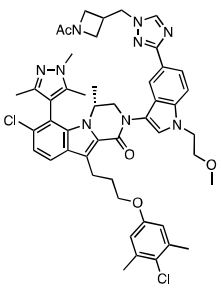
I-525,

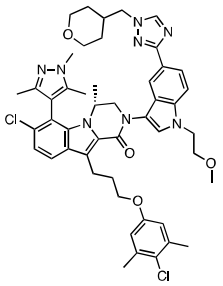
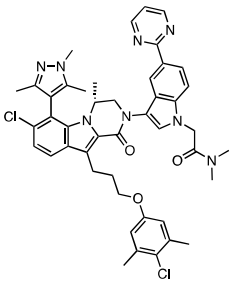
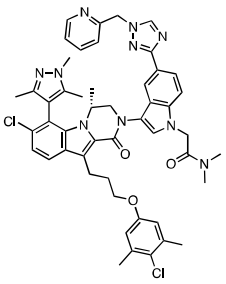
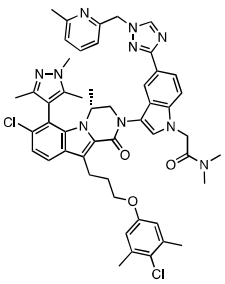
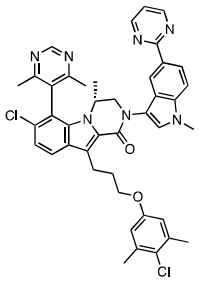
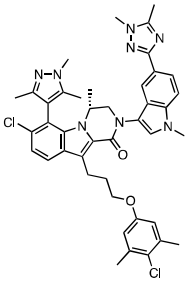
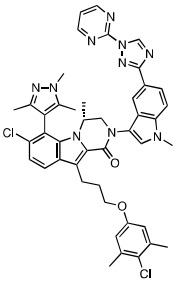
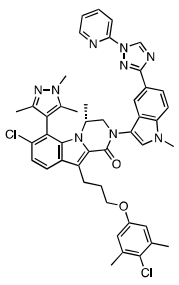
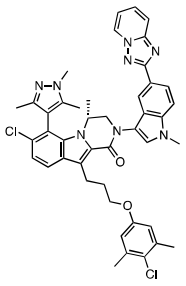
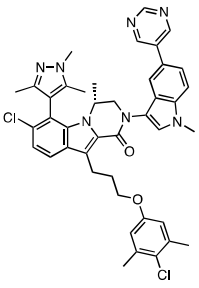
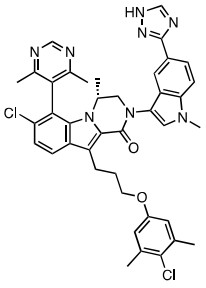
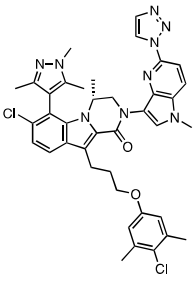
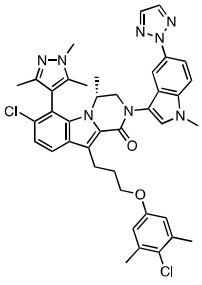
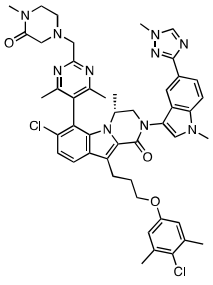
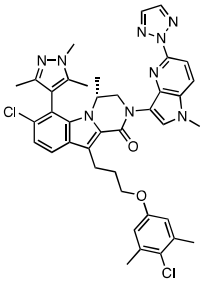
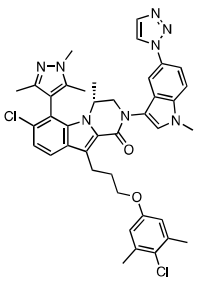
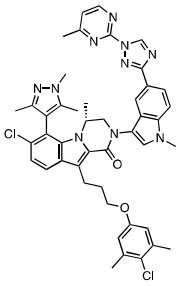
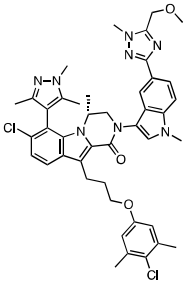
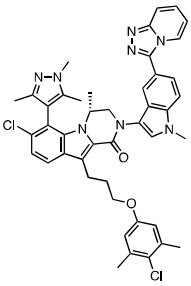
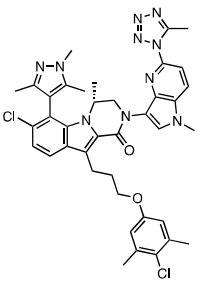


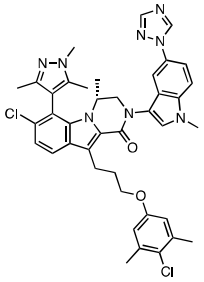
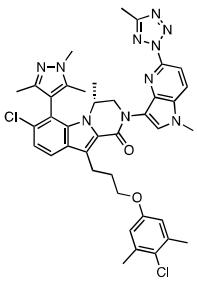
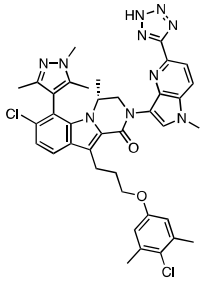
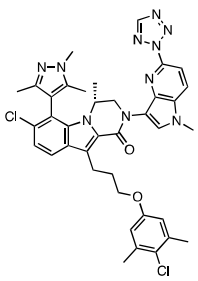
I-526,

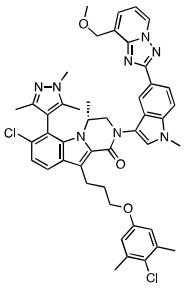
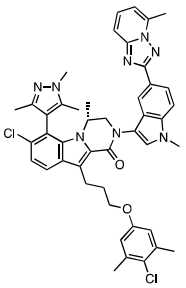
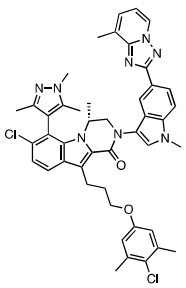
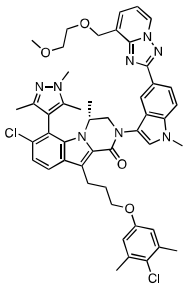


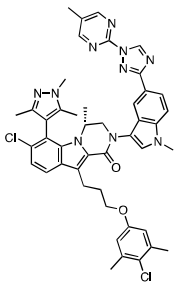
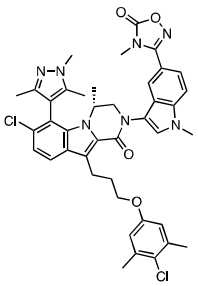
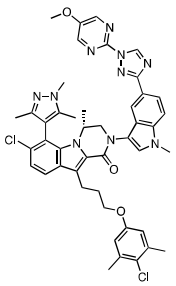
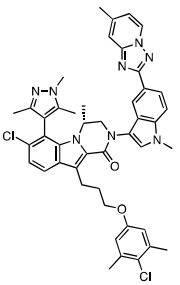
I-527,

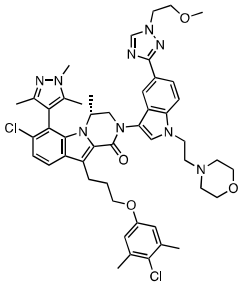
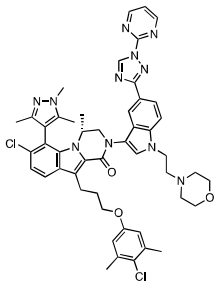
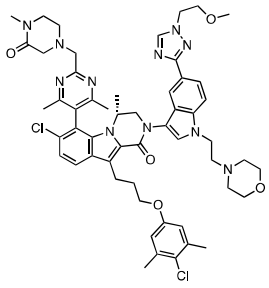

I-529,

I-530,

I-531,

I-546,

I-548,

I-560,

I-567,

I-568,

I-574,

I-581,

I-583,

I-586,

I-589,

I-602,

I-603,

I-615,

I-618,


I-624,

I-637,

I-638,

I-639,

I-642,

I-643,

I-646,

I-647,

I-648,

I-653,

I-655,

I-659,

I-662,

I-663,

I-664,

I-668,

I-670,

I-674,

I-675,

I-679,

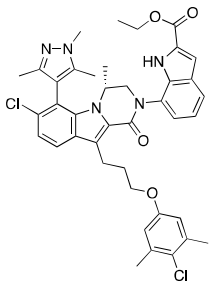
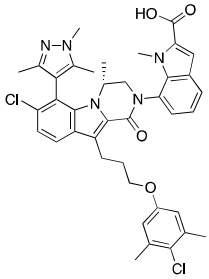
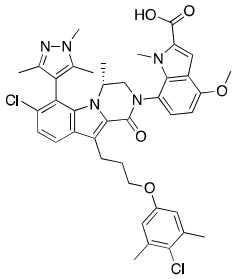
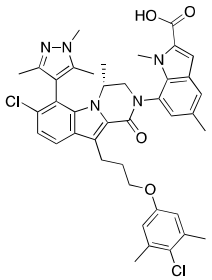
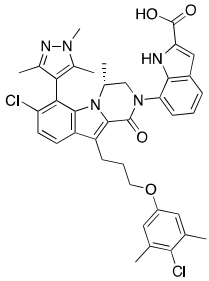
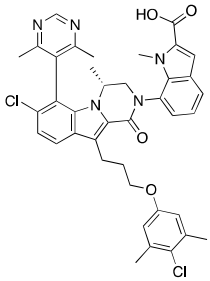
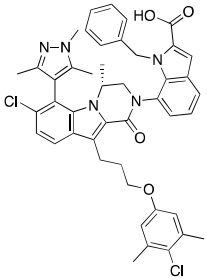
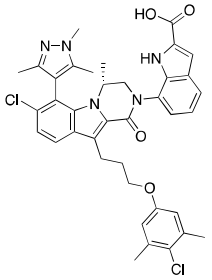
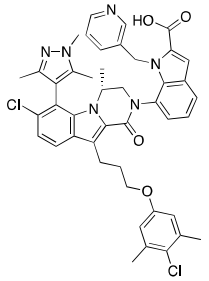
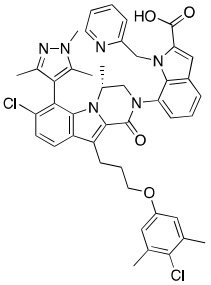
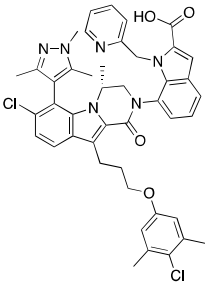
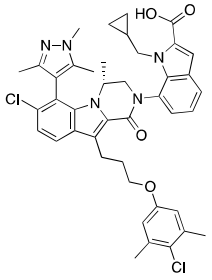
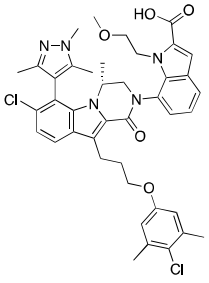
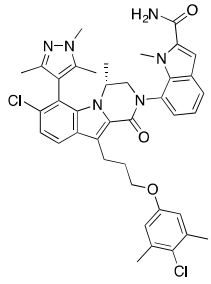
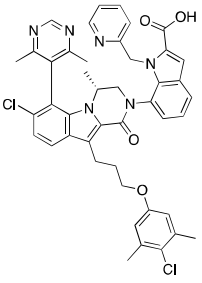
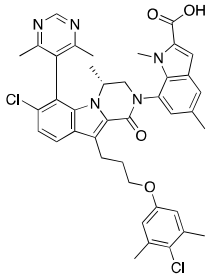
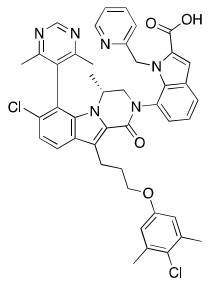
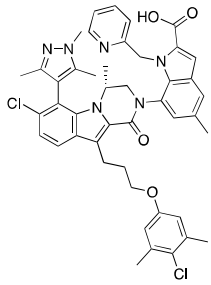
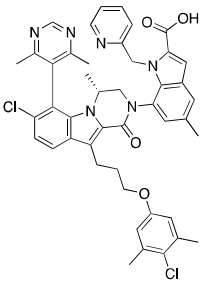
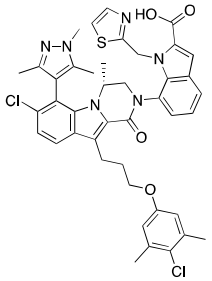
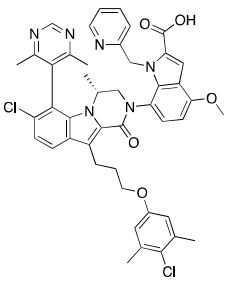
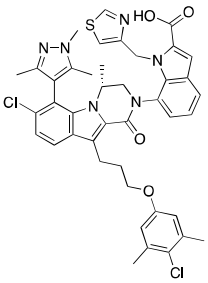
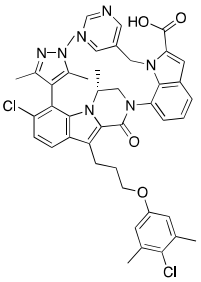
 I-681,  I-684,  I-687,  I-689,

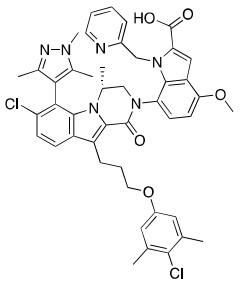
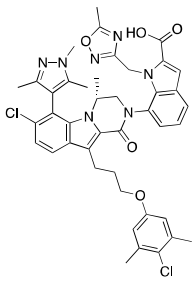
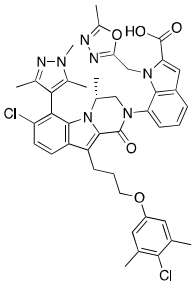
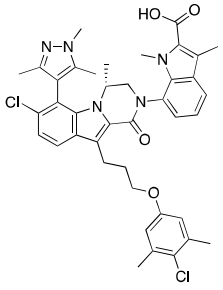
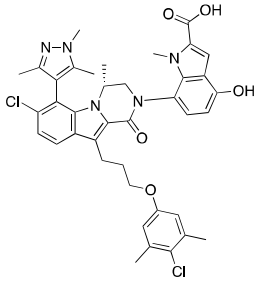
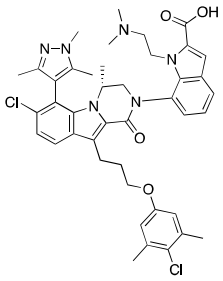
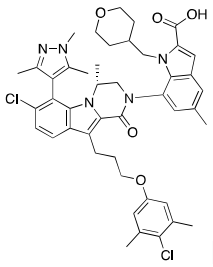
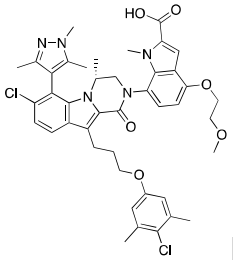
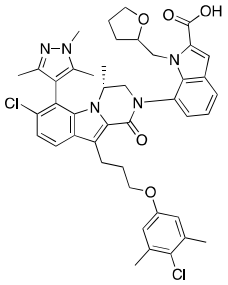
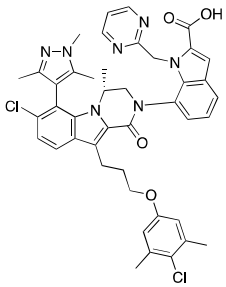
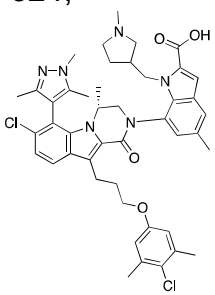
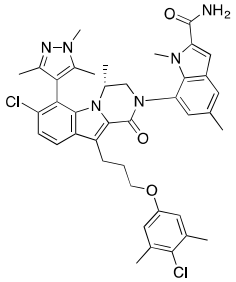
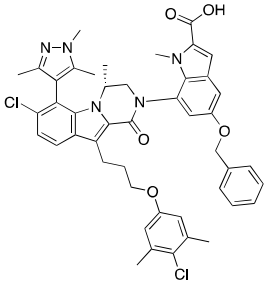
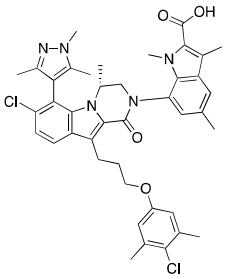
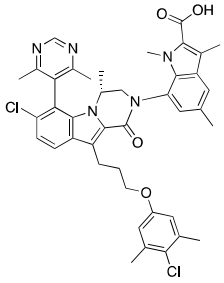
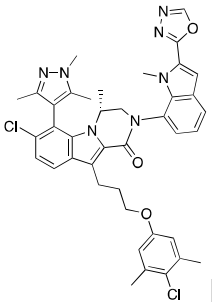
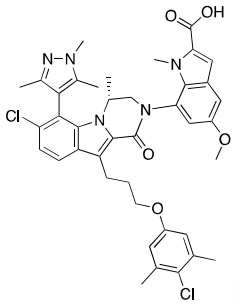
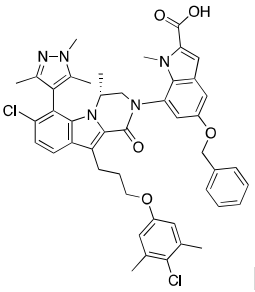
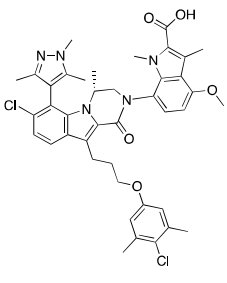
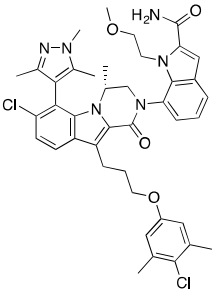
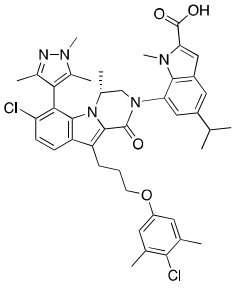
 I-695,  I-696,  I-698,  I-699,

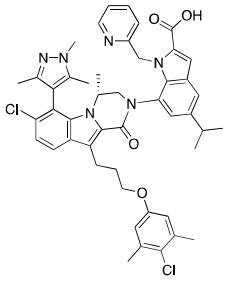
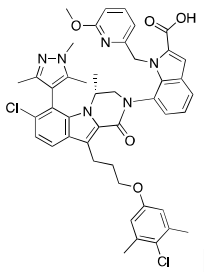
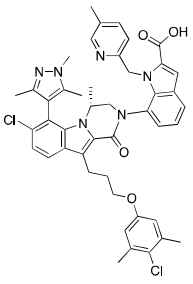
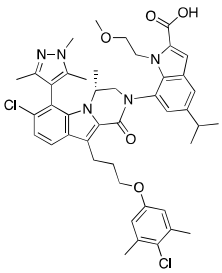
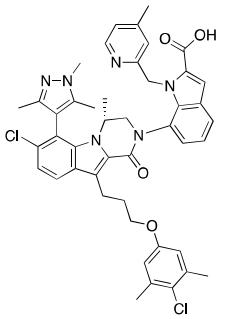
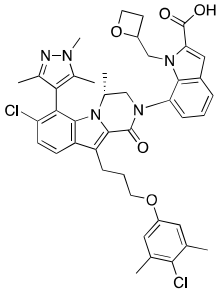
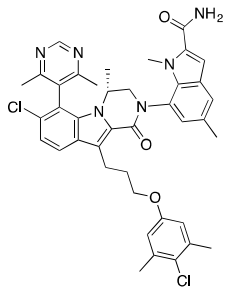
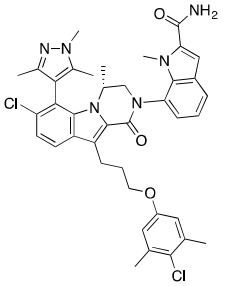
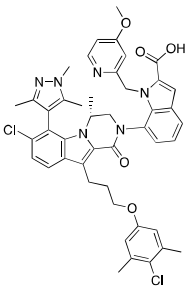
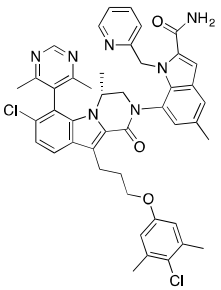
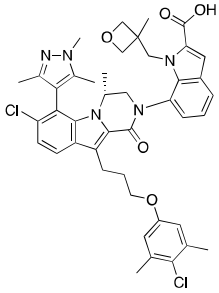
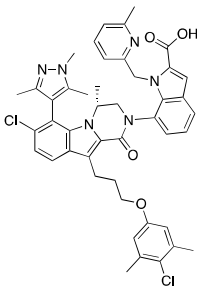
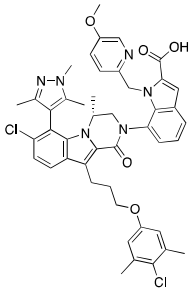
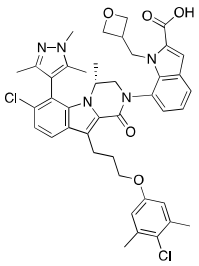
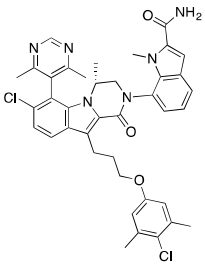
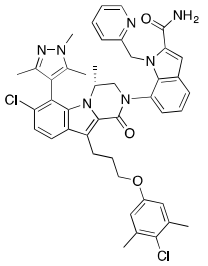
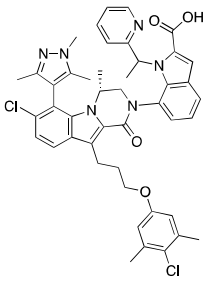
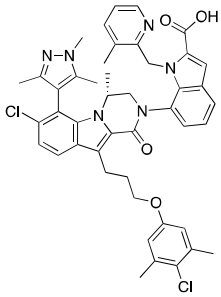
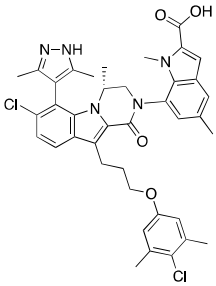
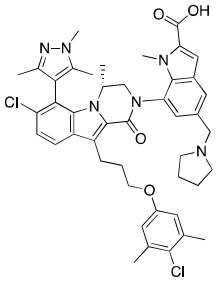
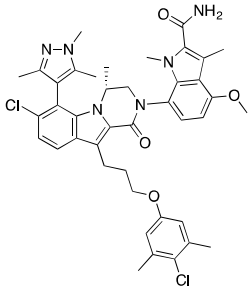
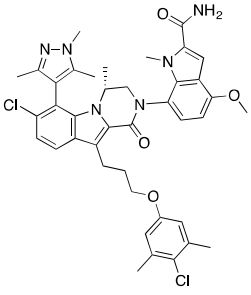
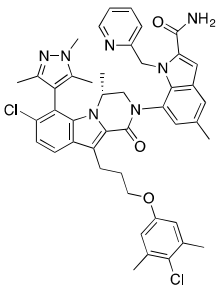
 I-700,  I-703,  I-704,  I-707,

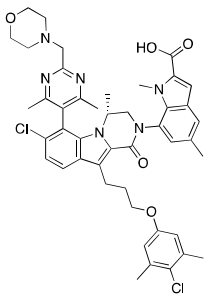
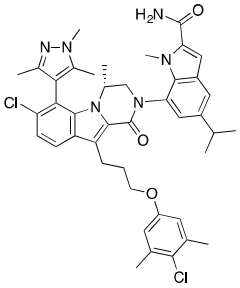
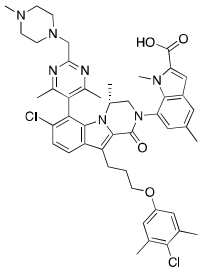
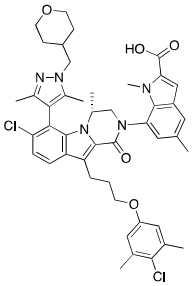
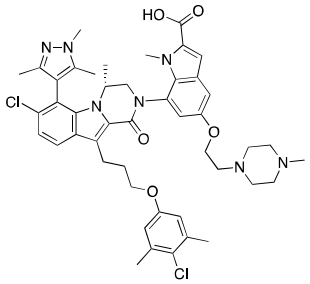
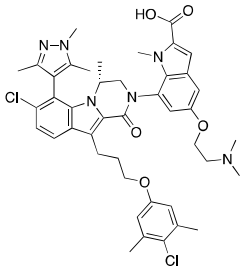
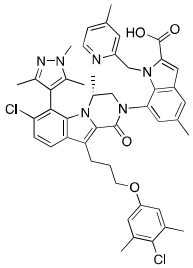
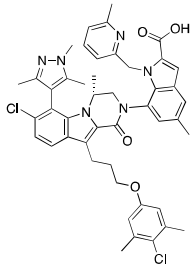
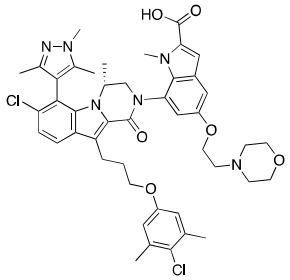
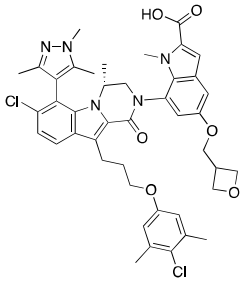
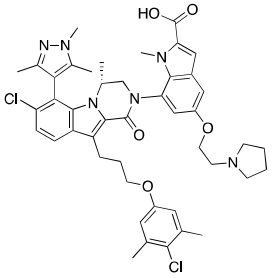
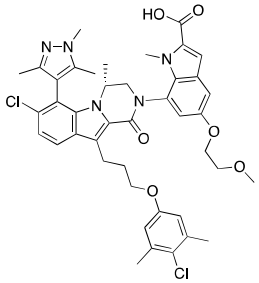
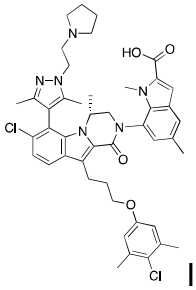
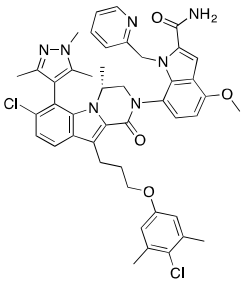
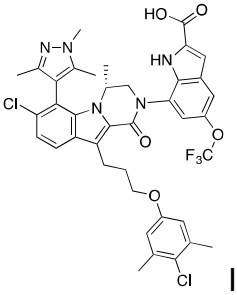
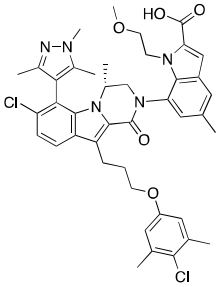
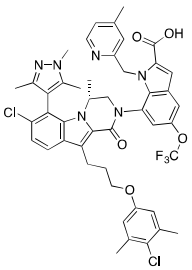
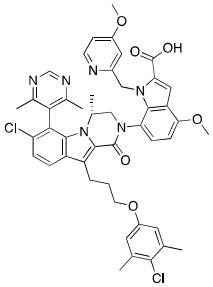
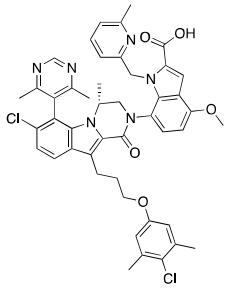
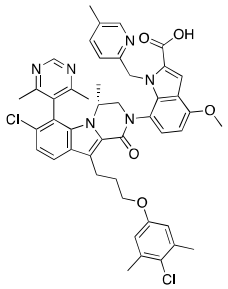
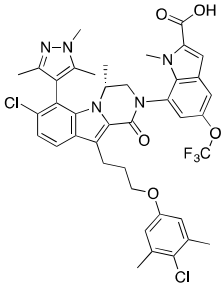
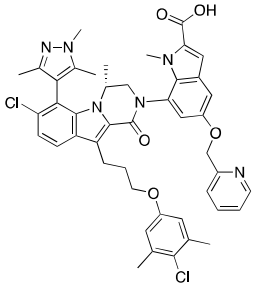
 I-708,  I-720, e  I-722, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

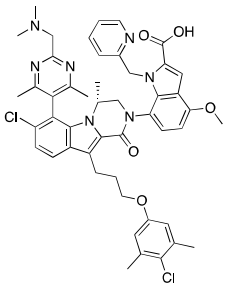
12. Composto, de acordo com a reivindicação 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste em:


I-1,

I-178,

I-192,

I-201,

I-233,

I-238,

I-241,

I-242,

I-245,

I-247,

I-249,

I-254,

I-256,

I-270,

I-271,

I-272,

I-276,

I-295,

I-296,

I-298,

I-302,

I-304,

I-311,

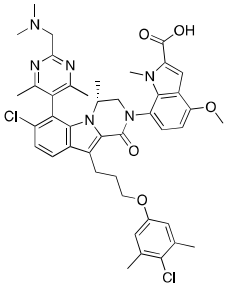

I-313,

I-314,

I-315,

I-316,

I-321,

I-322,

I-324,

I-325,

I-326,

I-329,

I-330,

I-332,

I-333,

I-336,

I-339,

I-341,

I-342,

I-345,

I-351,

I-354,

I-356,


I-359,

I-360,

I-363,

I-364,

I-371,

I-374,

I-376,

I-377,

I-378,

I-379,

I-380,

I-381,

I-382,

I-383,

I-384,

I-385,

I-386,

I-387,

I-400,

I-401,

I-411,

I-412,

I-415,

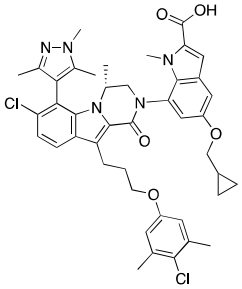

I-416,

I-422,

I-426,

I-452,

I-453,

I-455,

I-456,


I-457,

I-458,

I-459,
I-460,

I-461,

I-463,

I-466,

I-

469,

I-470,

I-474,
I-476,


I-477,

I-478,

I-479,
I-481,



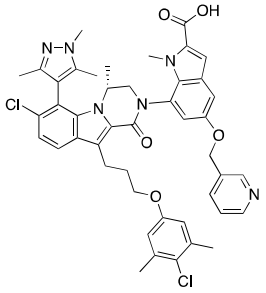
I-482,



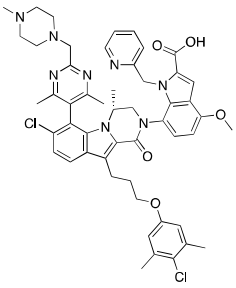
I-483,



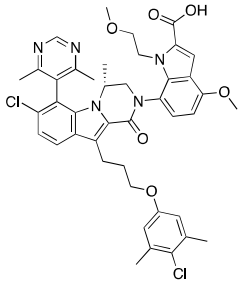
I-485,



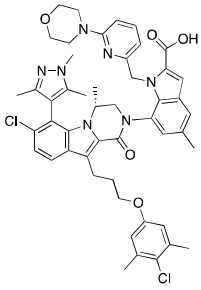
I-487,



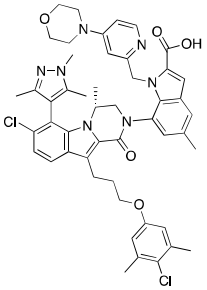
I-492,



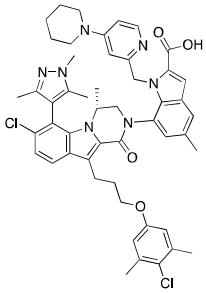
I-493,



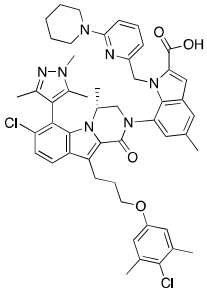
I-499,



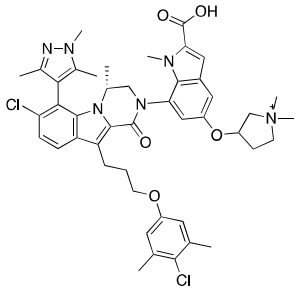
I-500,



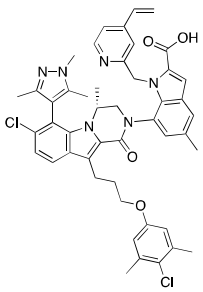
I-504,



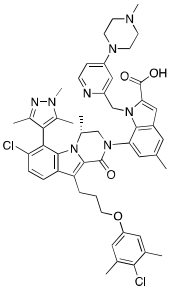
I-505,



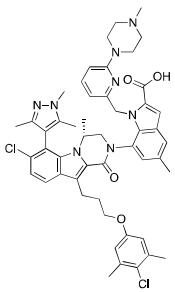
I-513,



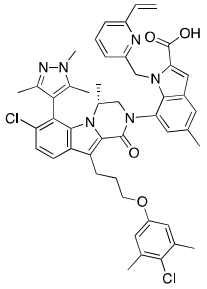
I-514,



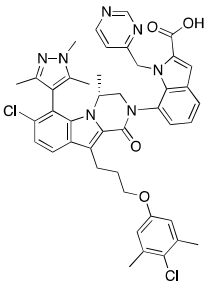
I-515,



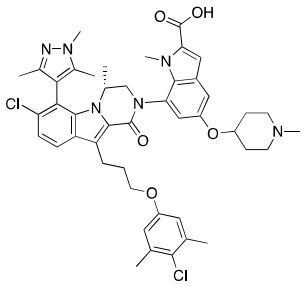
I-516,



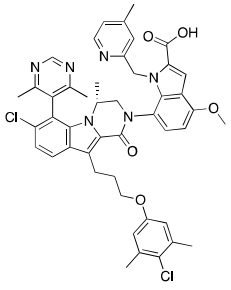
I-517,



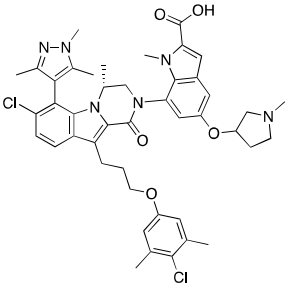
I-518,



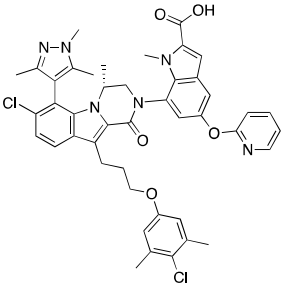
I-519,



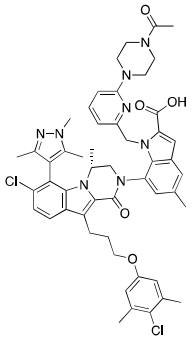
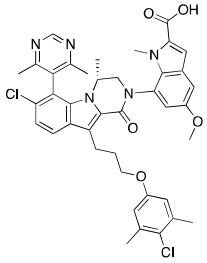
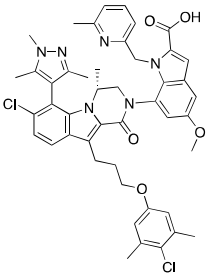
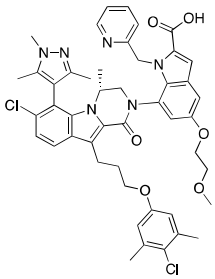
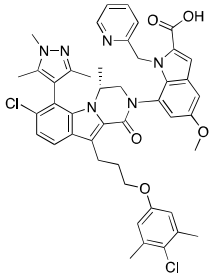
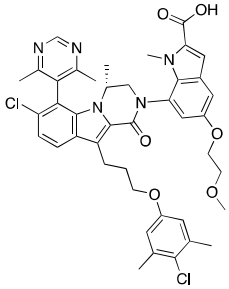
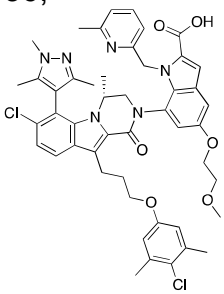
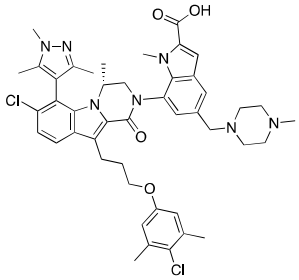
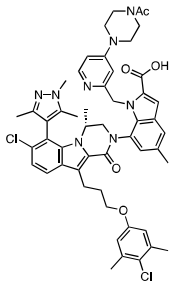
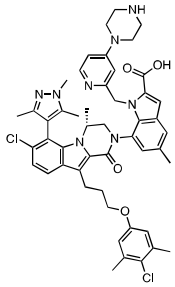
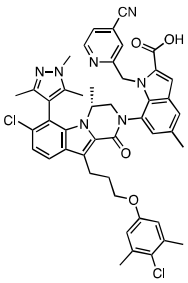
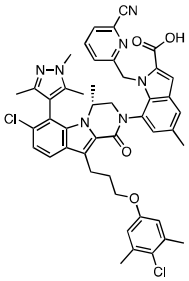
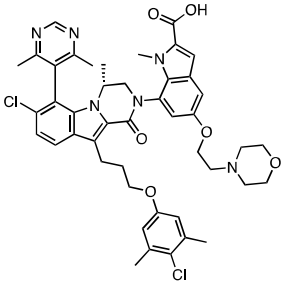
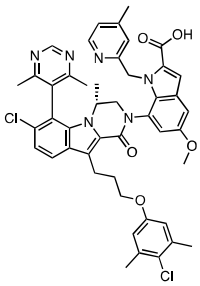
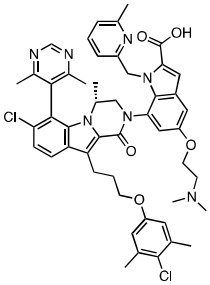
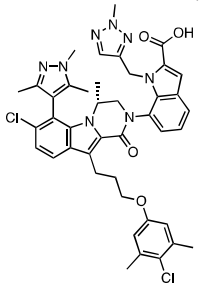
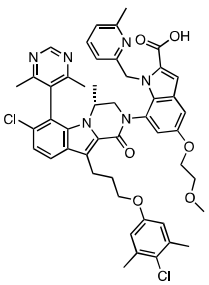
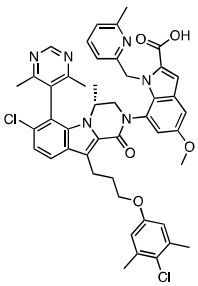
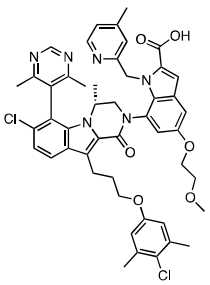
I-520,

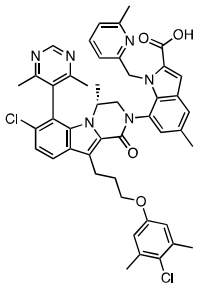


I-521,

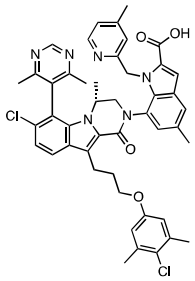


I-522,

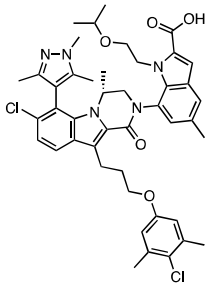

I-528,

I-535,

I-536,

I-537,

I-538,

I-539,

I-540,

I-544,

I-552,

I-553,

I-556,

I-557,

I-558,

I-565,

I-566,

I-570,

I-571,

I-572,

I-



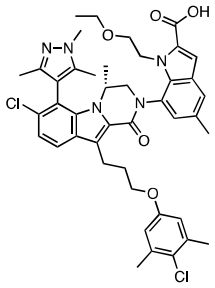
573,



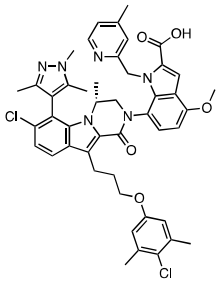
I-576,



I-577,

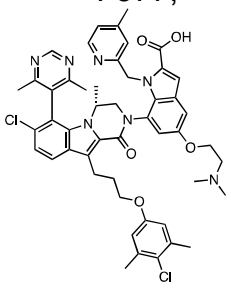


I-578,

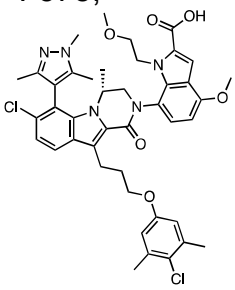


I-

579,

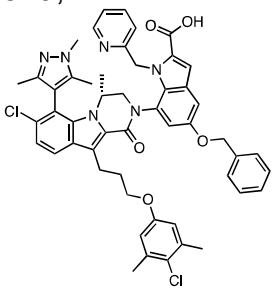


I-582,

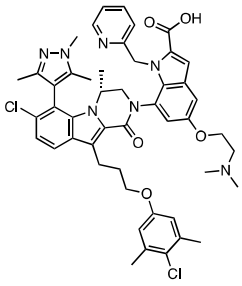


I-584,

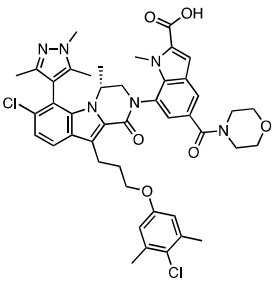
I-587,



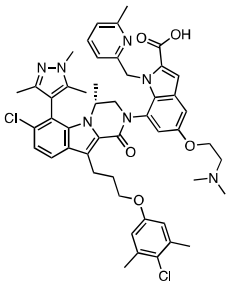
I-588,



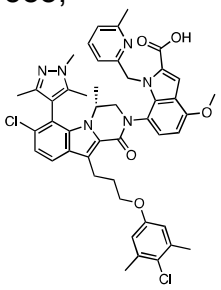
I-590,



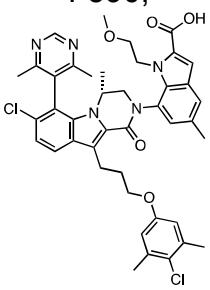
I-591,



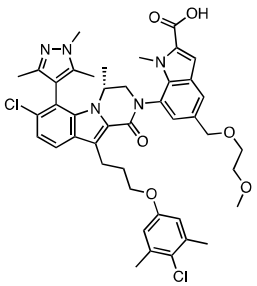
I-592,



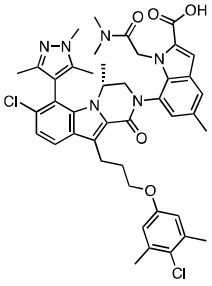
I-593,



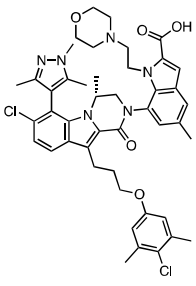
I-594,



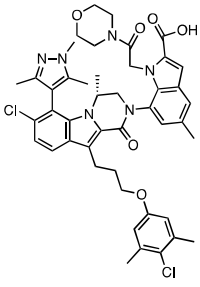
I-



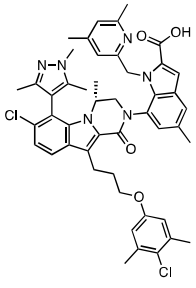
595,



I-596,

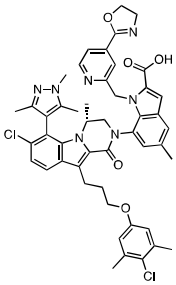


I-597,

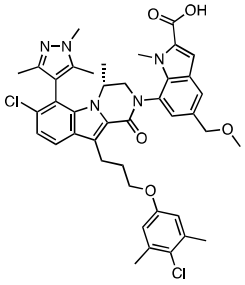


I-598,

I-

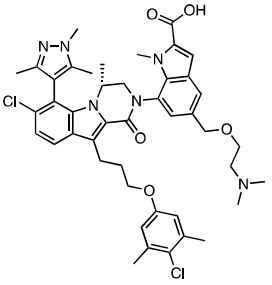


599,

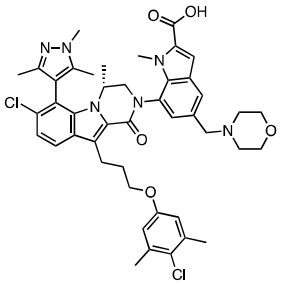


I-600,

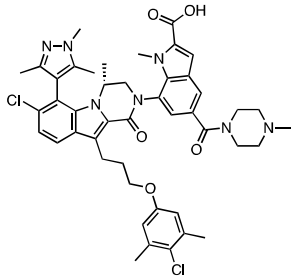
I-607,

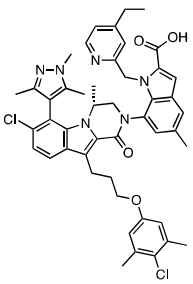


I-614,

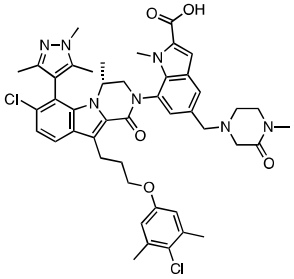


I-623,

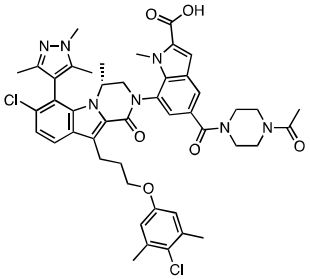




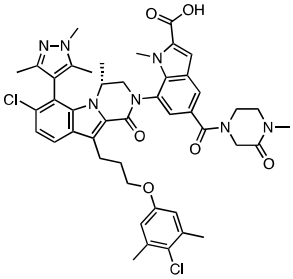
I-626,



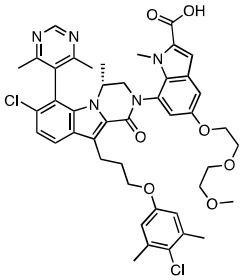
I-627,



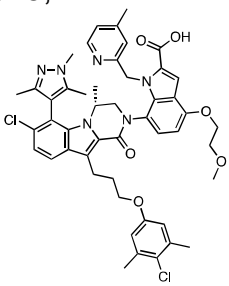
I-628,



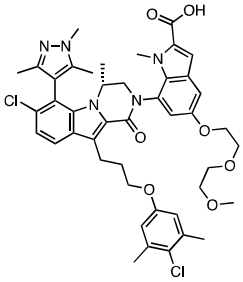
I-629,



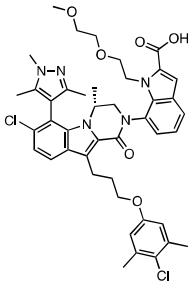
I-630,



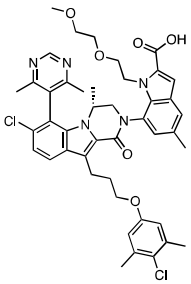
I-631,



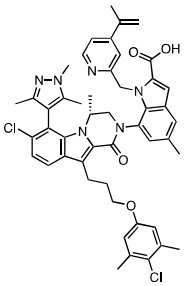
I-632,



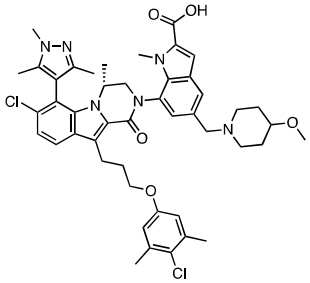
I-633,



I-634,

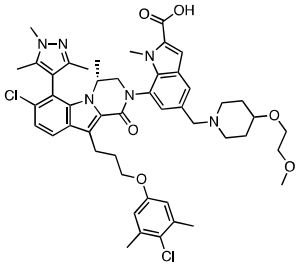


I-635,

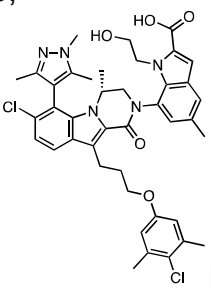


I-641,

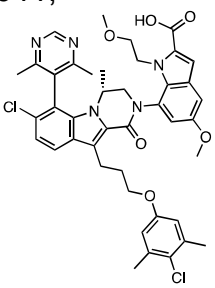
I-649,



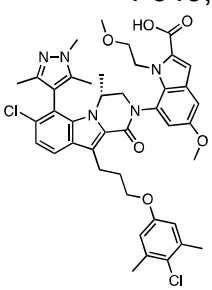
I-650,

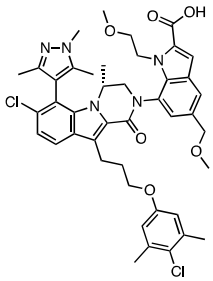


I-657,

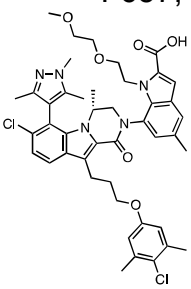


I-660,



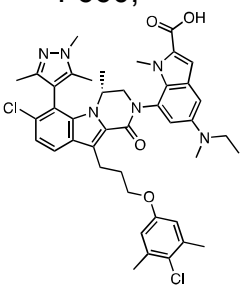


I-665,

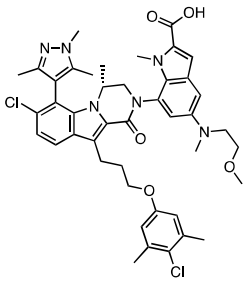


I-677,

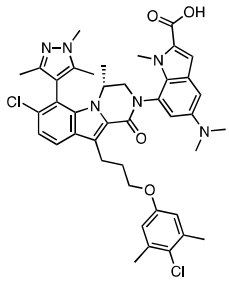
I-678,



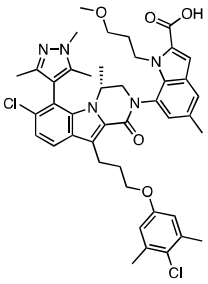
I-680,



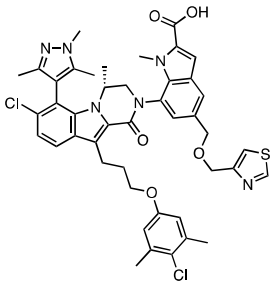
I-682,



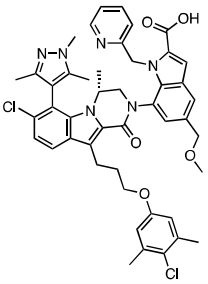
I-683,



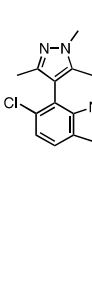
I-686,



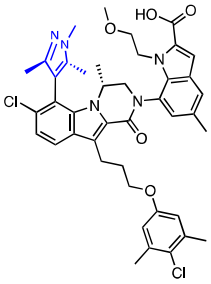
I-688,



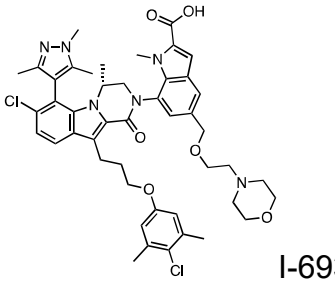
I-691,



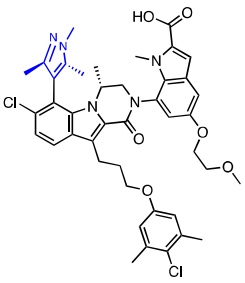
I-692,



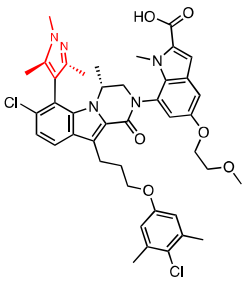
I-693,



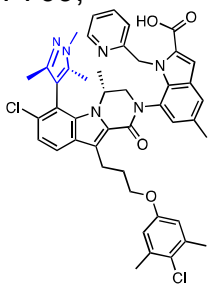
I-697,



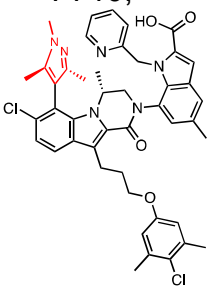
I-705,



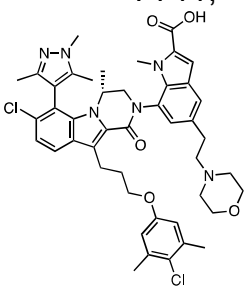
I-709,



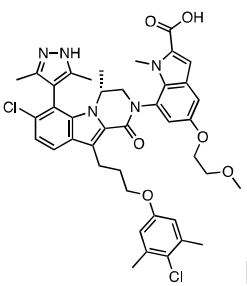
I-710,



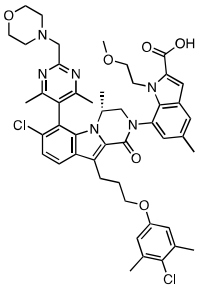
I-711,



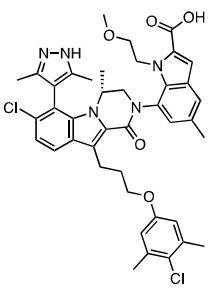
I-712,



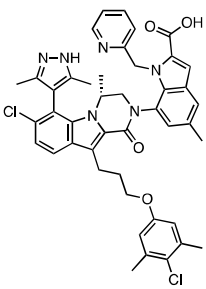
I-713,



I-714,



I-715,



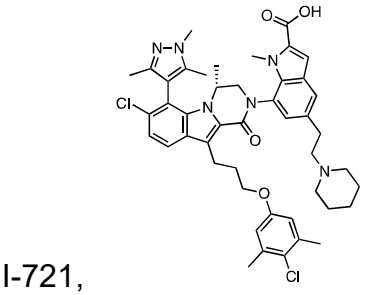
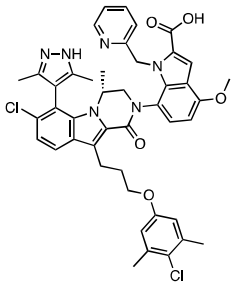
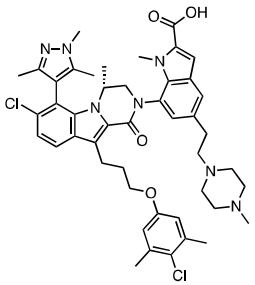
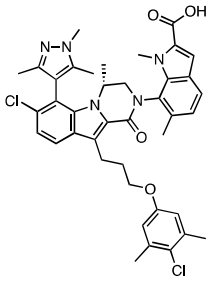
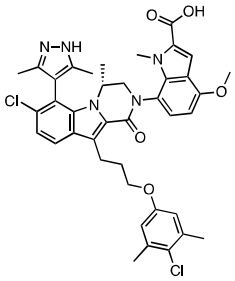
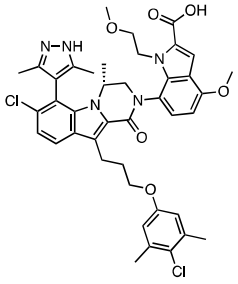
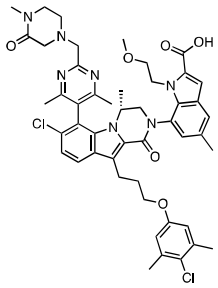
I-

716,

I-717,

I-718,

I-719,


I-721,

I-723,

I-724,
I-725,

I-726,

I-727,

I-728, e

I-729, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

13. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto tem um valor de K_i inferior a cerca de 1 μM para a inibição de Mcl-1.

14. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

15. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 14, **CARACTERIZADA** pelo fato de que que compreende ainda um ou mais agentes terapeuticamente ativos adicionais.

16. Uso de pelo menos um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e opcionalmente, um agente terapêutico adicional, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para modular a atividade da família Bcl-2 de proteínas em um paciente mamífero em necessidade do mesmo.

17. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo

fato de que é para a fabricação de um medicamento para tratar doenças ou distúrbios associados com a expressão ou super-expressão de Mcl-1 em um indivíduo em necessidade do mesmo, em que:

as doenças ou distúrbios são selecionados do grupo que consiste em neuroma acústico, leucemia aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielogênica aguda (monocítica, mieloblástica, adenocarcinoma, câncer adrenocortical, angiossarcoma, astrocitoma, mielomonocítica e promielocítica), leucemia aguda de células T, carcinoma de células basais, carcinoma dos ductos biliares, câncer da bexiga, câncer ósseo, câncer cerebral, glioma do tronco cerebral, câncer da mama, carcinoma broncogênico, câncer cervical, colangiocarcinoma, condrossarcoma, cordoma, coriocarcinoma, leucemia crônica, leucemia linfocítica crônica, leucemia mielocítica crônica (granulocítica), leucemia mieloide crônica, câncer do cólon, câncer colorretal, craniofaringioma, cistoadenocarcinoma, linfoma difuso das grandes células B, câncer duodenal, alterações disproliferativas (displasias e metaplasias), carcinoma embrionário, câncer do endométrio, endoteliossarcoma, ependimoma, carcinoma epitelial, eritroleucemia, câncer do esôfago, câncer da mama positivo para o receptor estrogênico, trombocitemia essencial, tumor de Ewing, carcinoma das trompas de falópio, fibrossarcoma, linfoma folicular, carcinoma gástrico, câncer testicular das células germinativas, doença trofoblástica gestacional, glioblastoma, câncer da vesícula biliar, câncer da cabeça e do pescoço, doenças de cadeia pesada, hemangioblastoma, hepatoma, câncer hepatocelular, câncer da próstata insensível a hormônios, leiomiossarcoma, lipossarcoma, ambos os cânceres do pulmão de pequenas células e cânceres do pulmão de células não pequenas, linfagioendotelio-sarcoma, linfangiossarcoma, leucemia linfoblástica, linfoma, incluindo linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular, linfoma de Hodgkin e Linfoma não Hodgkin, malignidades e distúrbios hiperproliferativos da bexiga, mama, cólon, pulmão, ovários, pâncreas, próstata, pele e útero, malignidades linfoides de

origem de células T ou B, leucemia, linfoma, carcinoma medular, meduloblastoma, melanoma (cutâneo ou intraocular), meningioma, mesotelioma, mieloma múltiplo, leucemia mieloide, mieloma, mixossarcoma, neuroblastoma, oligodendroglioma, câncer oral, sarcoma osteogênico, câncer do ovário, câncer do pâncreas, adenocarcinomas papilares, carcinoma papilar, câncer da paratiroide, linfoma de células T periféricas, pinealoma, adenoma pituitário, policitemia vera, câncer da próstata incluindo câncer da próstata insensível a hormônios (refratário), câncer retal, carcinoma das células renais, retinoblastoma, rabdomiossarcoma, sarcoma, carcinoma da glândula sebácea, seminoma, câncer da pele, câncer do intestino delgado, tumores sólidos (carcinomas e sarcomas), câncer de pulmão de pequenas células, tumores do eixo espinhal, câncer do baço, câncer do estômago, carcinoma das células escamosas, sinovioma, carcinoma da glândula sudorípara, câncer testicular (incluindo câncer testicular de células germinativas), câncer da tireoide, câncer da uretra, câncer uterino, macroglobulinemia de Waldenstram, tumores testiculares, câncer vaginal, câncer da vulva, tumor de Wilms, rabdomiossarcoma embrionário, leucemia linfoblástica aguda pediátrica, leucemia mieloide aguda pediátrica, rabdomiossarcoma alveolar pediátrico, ependimoma anaplásico pediátrico, linfoma anaplásico de grandes células pediátrico, meduloblastoma anaplásico pediátrico, tumor teratoiderabinoide atípico pediátrico do sistema nervoso central, leucemia aguda bifenotípica pediátrica, linfoma de Burkitts pediátrico, cânceres pediátricos da família dos tumores de Ewing, tais como tumores neuroectodérmicos primitivos, tumor de Wilm anaplásico difuso pediátrico, Tumor de Wilm de histologia favorável pediátrica, glioblastoma pediátrico, meduloblastoma pediátrico, neuroblastoma pediátrico, mielocitomatose derivada de neuroblastoma pediátrico, cânceres pré-células B pediátricos (tais como leucemia), osteossarcoma pediátrico, tumor renal rabdoide pediátrico, rabdomiossarcoma pediátrico, e cânceres de células T pediátricos, tais como linfoma e câncer da pele.

18. Uso de pelo menos um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e opcionalmente, um agente terapêutico adicional, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para prevenir, inibir ou tratar a progressão ou o início de doenças ou distúrbios associados com a expressão ou super-expressão de membros da proteína da família Bcl-2 anti-apoptótica, particularmente proteína Mcl-1, em um paciente mamífero em necessidade de prevenção, inibição ou tratamento, em que:

(a) as doenças ou distúrbios são selecionados do grupo que consiste em neuroma acústico, leucemia aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielogênica aguda (monocítica, mieloblástica, adenocarcinoma, câncer adrenocortical, angiossarcoma, astrocitoma, mielomonocítica e promielocítica), leucemia aguda de células T, carcinoma de células basais, carcinoma dos ductos biliares, câncer da bexiga, câncer ósseo, câncer cerebral, glioma do tronco cerebral, câncer da mama, carcinoma broncogênico, câncer cervical, colangiocarcinoma, condrossarcoma, cordoma, coriocarcinoma, leucemia crônica, leucemia linfocítica crônica, leucemia mielocítica crônica (granulocítica), leucemia mieloide crônica, câncer do cólon, câncer colorretal, craniofaringioma, cistoadenocarcinoma, linfoma difuso das grandes células B, câncer duodenal, alterações disproliferativas (displasias e metaplasias), carcinoma embrionário, câncer do endométrio, endoteliossarcoma, ependimoma, carcinoma epitelial, eritroleucemia, câncer do esôfago, câncer da mama positivo para o receptor estrogênico, trombocitemia essencial, tumor de Ewing, carcinoma das trompas de falópio, fibrossarcoma, linfoma folicular, carcinoma gástrico, câncer testicular das células germinativas, doença trofoblástica gestacional, glioblastoma, câncer da vesícula biliar, câncer da cabeça e do pescoço, doenças de cadeia pesada, hemangioblastoma, hepatoma, câncer hepatocelular, câncer da próstata insensível a hormônios, leiomiossarcoma, lipossarcoma, ambos os cânceres

do pulmão de pequenas células e cânceres do pulmão de células não pequenas, linfagioendotelio-sarcoma, linfangiossarcoma, leucemia linfoblástica, linfoma, incluindo linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular, linfoma de Hodgkin e Linfoma não Hodgkin, malignidades e distúrbios hiperproliferativos da bexiga, mama, cólon, pulmão, ovários, pâncreas, próstata, pele e útero, malignidades linfoides de origem de células T ou B, leucemia, linfoma, carcinoma medular, meduloblastoma, melanoma (cutâneo ou intraocular), meningioma, mesotelioma, mieloma múltiplo, leucemia mieloide, mieloma, mixossarcoma, neuroblastoma, oligodendroglioma, câncer oral, sarcoma osteogênico, câncer do ovário, câncer do pâncreas, adenocarcinomas papilares, carcinoma papilar, câncer da paratiroide, linfoma de células T periféricas, pinealoma, adenoma pituitário, policitemia vera, câncer da próstata incluindo câncer da próstata insensível a hormônios (refratário), câncer retal, carcinoma das células renais, retinoblastoma, rabdomiossarcoma, sarcoma, carcinoma da glândula sebácea, seminoma, câncer da pele, câncer do intestino delgado, tumores sólidos (carcinomas e sarcomas), câncer do pulmão de pequenas células, tumores do eixo espinhal, câncer do baço, câncer do estômago, carcinoma das células escamosas, sinovioma, carcinoma da glândula sudorípara, câncer testicular (incluindo câncer testicular de células germinativas), câncer da tireoide, câncer da uretra, câncer uterino, macroglobulinemia de Waldenstram, tumores testiculares, câncer vaginal, câncer da vulva, tumor de Wilms, rabdomiossarcoma embrionário, leucemia linfoblástica aguda pediátrica, leucemia mieloide aguda pediátrica, rabdomiossarcoma alveolar pediátrico, ependimoma anaplásico pediátrico, linfoma anaplásico de grandes células pediátrico, meduloblastoma anaplásico pediátrico, tumor teratoiderabinoide atípico pediátrico do sistema nervoso central, leucemia aguda bifenotípica pediátrica, linfoma de Burkitts pediátrico, cânceres pediátricos da família dos tumores de Ewing, tais como tumores neuroectodérmicos primitivos, tumor de Wilm anaplásico difuso pediátrico, tumor de Wilm de histologia

favorável pediátrica, glioblastoma pediátrico, meduloblastoma pediátrico, neuroblastoma pediátrico, mielocitomatose derivada de neuroblastoma pediátrico, cânceres pré-células B pediátricos (tais como leucemia), osteossarcoma pediátrico, tumor renal rabdoide pediátrico, rabdomiossarcoma pediátrico, e cânceres de células T pediátricos, tais como linfoma e câncer da pele; e

(b) o agente terapêutico adicional é selecionado do grupo de agentes anticâncer que consistem em agentes alquilantes, inibidores da angiogênese, anticorpos, antimetabólitos, antimitóticos, antiproliferativos, inibidores da aurora quinase, inibidores da proteína da família Bcl-2 (por exemplo, Bcl-xL, Bcl-2, Bcl-w), inibidores da Bcr-Abl quinase, modificadores da resposta biológica, inibidores da quinase dependente de ciclina, inibidores do ciclo celular, inibidores da cicloxigenase-2, inibidores do receptor do homólogo oncogênico viral leucêmico (ErbB2), inibidores do fator de crescimento, inibidores da proteína de choque térmico (HSP)-90, inibidores de desacetilase de histona (HDAC), terapias hormonais, inibidores de proteínas apoptose (IAPs), imunológicos, antibióticos intercalantes, inibidores de quinases, inibidores de alvo da rapamicina em mamíferos, inibidores de quinase regulados por sinal extracelular ativados por mitogênio, microRNAs, pequenos ácidos ribonucleicos inibitórios (siRNAs), fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais (NSAIDs), inibidores da poli ADP (adenosina difosfato)-ribose polimerase (PARP), quimioterápicos de platina, inibidores da quinase do tipo polo, inibidores de proteassoma, análogos de purina, análogos de pirimidina, inibidores de receptor tirosina-quinase, alcalóides vegetais retinoides/deltoides, inibidores de topoisomerase e semelhantes.