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

(21) PI 1011649-4 A2

(22) Data do Depósito: 09/06/2010

(43) Data da Publicação Nacional: 20/04/2021

(54) Título: COMPOSTOS TETRACÍCLICOS E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE

(51) Int. Cl.: C07D 209/88; A61K 31/343; A61K 31/381; A61K 31/403; A61K 31/4439; (...).

(30) Prioridade Unionista: 10/06/2009 JP 2009-139691.

(71) Depositante(es): CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA.

(72) Inventor(es): KAZUTOMO KINOSHITA; KOHSUKE ASOH; NORIYUKI FURUICHI; TOSHIYA ITO; HATSUO KAWADA; NOBUYA ISHII; HIROSHI SAKAMOTO; WOO SANG HONG; MINJEONG PARK; YOSHIYUKI ONO; YASUHARU KATO; KENJI MORIKAMI; TAKASHI EMURA; NOBUHIRO OIKAWA.

(86) Pedido PCT: PCT JP2010059785 de 09/06/2010

(87) Publicação PCT: WO 2010/143664 de 16/12/2010

(85) Data da Fase Nacional: 09/12/2011

(57) Resumo: COMPOSTOS TETRACÍCLICOS, MEDICAMENTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, INIBIDOR DE ALK E PRODUTO FARMACÊUTICO. A presente invenção refere-se a um composto representado pela fórmula geral (I) abaixo, ou um sal ou solvato do mesmo, que é útil como inibidor de ALK, e é útil para profilaxia ou tratamento de uma doença acompanhada por anormalidade em ALK, por exemplo, metástase de câncer, depressão ou distúrbio da função cognitiva: (I) (os significados dos símbolos que são incluídos na fórmula são como mencionados no relatório).

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSTOS TETRACÍCLICOS, MEDICAMENTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, INIBIDOR DE ALK E PRODUTO FARMACÊUTICO".**

Campo Técnico

A presente invenção refere-se aos compostos tetracíclicos, sais ou solvatos dos mesmos. Mais especificamente, a presente invenção refere-se aos compostos tetracíclicos e fornece um medicamento, composições farmacêuticas que compreendem os compostos, inibidores de ALK, e produtos farmacêuticos para a profilaxia ou tratamento das doenças incluindo câncer, metástase de câncer, depressão ou distúrbio da função cognitiva que compreende os compostos. Além disso, a presente invenção refere-se a um método para o tratamento das doenças que compreendem administrar ao paciente que está em necessidade do tratamento da doença, os compostos descritos aqui, sais ou solvatos dos mesmos em uma quantidade eficaz para o tratamento das doenças, e uso dos compostos tetracíclicos para a preparação da composição farmacêutica.

Antecedentes da Técnica

Linfoma Anaplásico Cinase (ALK) é uma das tirosina cinases receptoras pertencentes à família de receptor de insulina (Documentos de Não Patente nºs 1 e 2).

Foi reportado que, devido à alteração de gene de ALK (translocação, mutação de ponto e amplificação de gene), uma ativação anormal de ALK está eventualmente envolvido em oncogênese.

Por exemplo, em câncer de pulmão, ALK forma EML4-ALK devido à translocação cromossômica, induzindo à ativação constitutiva de tirosina cinase, e ela adquire uma atividade tumorigênica (Documento de Não Patente 1). Além disso, a translocação de ALK foi reportada em linfoma de célula grande anaplásico sistêmico (ALCL) e tumores miofibroblásticos inflamatórios (IMTs) (Documentos de Não Patente nºs 3 e 4), e câncer esofágico (Documento de Não Patente 5). Descobriu-se também que a mutação de ponto ativo (aproximadamente 10%) ou amplificação de gene de ALK está envolvida em oncogênese de neuroblastoma (Documentos de Não Patente

nos 6 e 7).

Por outro lado, foi também reportado em tumores ativados por pleiotrofina (PTN) ou midcina (MK) (Documentos de Não Patente nos 8 e 9), ambas um ligante para ALK.

Além disso, a partir do estudo usando camundongo de nocaute ALK, sugeriu-se que um inibidor para ALK é útil como um agente antidepressivo ou como agente preventivo ou terapêutico para distúrbios da função cognitiva (Documento de Não Patente 10 e Documento de Patente 1).

Portanto, um composto tendo uma atividade inibdora sobre ALK será muito útil para a prevenção e tratamento de câncer, depressão e distúrbios da função cognitiva, etc.

Enquanto isso, como um material de inibição de ALK, existem alguns compostos entre inibidores de multi-cinase que têm uma atividade inibidora sobre ALK como uma de suas atividades. Por exemplo, como um inibidor para c-MET (fator de transição epitélio-mesenquimal) e ALK, PF02341066 tendo uma estrutura de 2-aminopiridina foi reportado (Documento de Patente 2, Documentos de Não Patente nos 11 e 12). Como um inibidor para FAK, ZAP70, IGF-1R e ALK, etc., NVP-TAE684 tendo uma estrutura de 2,4-diaminopirimidina foi reportado (Documento de Patente 3 e Documento de Não Patente 13). Além disso, 2,4-diaminopirimidinas e 2,4-diaminoquinazolinas (Documento de Patente 4), piridopirazinas (Documento de Patente 5), pirazolo [3,4-C] isoquinolinas (Documento de Patente 6), tiazóis (Documento de Patente 7), compostos tricíclicos (Documento de Patente 8), e indazóis (Documento de Patente 9) e similares foram reportados.

Entretanto, os compostos tetracíclicos da presente invenção não são descritos em qualquer dos documentos descritos acima.

Como um composto tetracíclico exibindo uma atividade antitumor, compostos tetracíclicos que compreendem estrutura de carbazol semelhante à elipticina são conhecidos.

Entretanto, seu mecanismo de ação é baseado na interação com o DNA para exibir a toxicidade celular (Documento de Não Patente 15), e não existe nenhuma descrição de modo algum com respeito à atividade de

inibição de ALK pelos compostos tetracíclicos.

Lista de documento

Documento de Patente 1 WO 2007/023310 A2

Documento de Patente 2 WO 2006/021884 A2

Documento de Patente 3 WO 2004/080980 A1

Documento de Patente 4 WO 2009/008371 A1

Documento de Patente 5 WO 2007/130468 A2

Documento de Patente 6 WO 2005/009389 A2

Documento de Patente 7 WO 2005/097765 A1

Documento de Patente 8 WO 2008/021369 A2

Documento de Patente 9 WO 2009/013126 A1

Documento de Não Patente 1 Proc Natl Acad Sci USA, Volume 101, páginas 13306 a 13311, 2004

Documento de Não Patente 2 Nature, Volume 448, páginas 561 a 566, 2007

Documento de Não Patente 3 Blood, Volume 72, páginas 234 a 240, 1988

Documento de Não Patente 4 cancer Res, Volume 59, páginas 2776 a 2780, 1999

Documento de Não Patente 5 World J Gastroenterol, Volume 12, páginas 7104 a 7112, 2006

Documento de Não Patente 6 Nature, Volume 455, páginas 930 a 935, 2008

Documento de Não Patente 7 Nature, Volume 455, páginas 971 a 974, 2008

Documento de Não Patente 8 J Biol Chem, Volume 276, páginas 16772 a 16779, 2001

Documento de Não Patente 9 J Biol Chem, Volume 277, páginas 35990 a 35999, 2002

Documento de Não Patente 10 Neuropsychopharmacology, Volume 33, páginas 685 a 700, 2008

Documento de Não Patente 11 Proc Am Assoc cancer Res (AA-

CR) 2006, 47: Abst LB-271

Documento de Não Patente 12 Proc Am Assoc cancer Res (AA-CR) 2006, 47: Abst LB-273

Documento de Não Patente 13 Proc Natl Acad Sci USA Volume 104, páginas 270 a 275, 2007

Documento de Não Patente 14 Current Organic Chemistry, Volume 5, Emissão nº 5, páginas 507 a 518, 2001

Documento de Não Patente 15 Current Medicinal Chemistry: Anti-Cancer Agents, Volume 4, Emissão nº 2, páginas 149-172, 2004

Sumário da Invenção

Problemas a serem resolvidos pela invenção

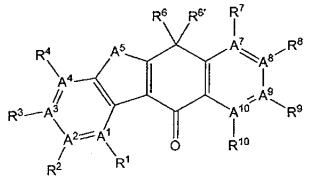
A presente invenção fornece compostos de inibição de ALK tendo uma nova estrutura. Além disso, o objetivo da presente invenção é fornecer um produto farmacêutico para a profilaxia ou tratamento que compreende os compostos de inibição de ALK que é eficaz para rofilaxia ou tratamento de doença acompanhada por anormalidade em ALK, por exemplo, câncer, metástase de câncer, depressão e distúrbio da função cognitiva.

Meios para resolver os problemas

Como um resultado de extensivos estudos pelos inventores da presente invenção, descobriu-se que os compostos tetracíclicos que são representados pela seguinte fórmula (1) com uma estrutura claramente diferente de quaisquer outros compostos farmacêuticos existentes têm uma excelente atividade de inibição de ALK, são úteis para o tratamento e profilaxia das doenças incluindo câncer, metástase de câncer, depressão e distúrbio da função cognitiva, e têm uma eficácia notável contra as referidas doenças. Consequentemente, a presente invenção foi concluída.

Desse modo, de acordo com um aspecto da presente invenção, os compostos tetracíclicos, um medicamento e uma composição farmacêutica que compreende os compostos, etc. mostrados abaixo são fornecidos.

1 Um composto ou sal ou solvato do mesmo representado pela fórmula (I):



(I)

em que,

A^1, A^2, A^3, A^4, A^7, A^8, A^9 e A^{10} todos representam C, ou qualquer um de A^2, A^3, A^4, A^7, A^8 e A^9 representa N (com a condição de que, quando ele representar N, nenhum substituinte exista portanto) e os restantes representam C;

A^5 é selecionado de NR^5, O e S;

R^1 e R^{10} cada qual independentemente representa [1] um átomo de hidrogênio, [2] um grupo ciano, [3] um átomo de halogênio ou [4] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por grupo(s) hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros;

R^2 é selecionado do grupo que consiste em:

(1) um átomo de hidrogênio,

(2) um grupo C_{1-8} alquila,

(3) um grupo C_{2-8} alquenila,

(4) um grupo C_{2-8} alquinila,

(5) um grupo ciano,

(6) um átomo de halogênio,

(7) um grupo $(C_{1-8}alquil)_{m2}$-amino que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alquilsulfonila,

m2: 0~2, e

(8) um grupo nitro;

R^3 é selecionado do grupo que consiste em:

(1) um átomo de hidrogênio,

(2) um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por [1] átomo(s) de halogênio, [2] grupo(s) hidróxi ou [3] grupo(s) C_{1-8} alcóxi,

(3) um grupo C_{6-10} arila,

(4) um grupo ciano,

(5) um grupo C_{1-8} alcanoíla que pode ser substituído por grupo(s)

C_{6-10} arila,

(6) um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m3a}$-aminocarbonila que pode ser substituído por um ou mais R^{3A},

R^{3A}: [1] um grupo C_{6-10} arila, [2] um grupo C_{1-8} alcóxi, [3] um grupo heteroarila de 5 a 14 membros, ou [4] um grupo C_{6-10} aril sulfonila,

m3a: 0~2,

(7) um grupo hidroxicarbonila,

(8) um grupo C_{1-8} alcoxicarbonila que pode ser substituído por [1] grupo(s) hidróxi ou [2] grupo(s) C_{1-8} alcóxi,

(9) um átomo de halogênio,

(10) um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m3b}$-amino que pode ser substituído por grupo(s) C_{6-10} arila,

m3b: 0~2,

(11) um grupo C_{1-8} alquilcarbonil $(C_{0-8}$ alquil) amino que pode ser substituído por [1] grupo(s) C_{6-10} aril ou [2] grupo(s) C_{6-10} arilóxi,

(12) um grupo C_{6-10} arilcarbonil $(C_{0-8}$ alquil) amino que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alquila que pode ser substituído por átomo(s) de halogênio,

(13) um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m3c}$-aminocarbonil $(C_{0-8}$ alquil) amino que pode ser substituído por grupo(s) C_{6-10} arila,

m3c: 0~2,

(14) um grupo nitro,

(15) um grupo hidróxi,

(16) um grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por um ou mais R^{3B},

R^{3B}: [1] um grupo hidróxi, [2] um grupo C_{1-8} alcóxi, [3] um grupo C_{6-10} aril $(C_{0-8}$ alquil) aminocarbonila, [4] um grupo $(C_{1-8}$ alquil)m3d-amino, ou [5] um átomo de halogênio,

m3d: 0~2,

(17) um grupo heterocicloalquilóxi de 4 a 10 membros,

(18) um grupo heteroarilóxi de 5 a 10 membros,

(19) um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m3e}$-aminocarbonilóxi que pode ser

substituído por grupo(s) C_{6-10} arila

m3e: 0~2,

(20) um grupo heterocicloalquilcarbonila contendo nitrogênio de 4 a 10 membros,

(21) um grupo C_{1-8} alquilsulfonilóxi que pode ser substituído por átomo(s) de halogênio,

(22) um grupo C_{1-8} alquiltio,

(23) um grupo C_{1-8} alquilsulfonila que pode ser substituído por grupo(s) C_{6-10} arila,

(24) um grupo heteroarila de 5 a 14 membros que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alquila que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alcóxi,

(25) um grupo C_{1-8} alcoxicarbonil (C_{0-8} alquil) amino que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alcóxi,

(26) um grupo C_{6-10} ariloxicarbonil (C_{0-8} alquil) amino que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alquila que pode ser substituído por átomo(s) de halogênio,

(27) um grupo C_{6-10} aril (C_{0-8} alquil) aminocarbonil (C_{0-8} alquil) amino que pode ser substituído por um ou mais R^{3C},

R^{3C}: [1] um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por átomo(s) de halogênio, ou [2] um grupo C_{1-8} alcóxi,

(28) um grupo C_{3-8} cicloalquil (C_{0-8} alquil) aminocarbonilóxi, e

(29) um grupo C_{6-10} aril (C_{0-8} alquil) aminocarbonilóxi que pode ser substituído por substituinte(s) selecionado do grupo que consiste em [1] um grupo C_{1-8} alquila e [2] um grupo C_{1-8} alcóxi;

R^4 é selecionado do grupo que consiste em:

(1) um átomo de hidrogênio,

(2) um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por átomo(s) de halogênio,

(3) um grupo C_{2-8} alquenila,

(4) um grupo C_{2-8} alquinila,

(5) um grupo C_{3-8} cicloalquila,

(6) um grupo ciano,

(7) um grupo aminocarbonila,

(8) um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m4a}$-aminocarbonila,

m4a: 1~2,

(9) um grupo hidroxicarbonila,

(10) um grupo C_{1-8} alcoxicarbonila,

(11) um átomo de halogênio,

(12) um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m4b}$- amino,

m4b: 0~2,

(13) um grupo hidróxi, e

(14) um grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por grupo(s) hidróxi;

R^5 é selecionado do grupo que consiste em:

(1) um átomo de hidrogênio,

(2) um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por um ou mais R^{5A},

R^{5A}: [1] um grupo hidroxicarbonila, [2] um grupo C_{1-8} alcoxicarbonila, [3] um grupo hidróxi, [4] um grupo C_{1-8} alcóxi, [5] um grupo $(C_{1-8}$ alquil)m5-amino, [6] um grupo C_{6-10} arila, ou [7] um grupo C_{1-8} alquiltio,

m5: 0~2,

(3) um grupo C_{2-8} alquenila,

(4) um grupo C_{2-8} alquinila,

(5) um grupo C_{3-8} cicloalquila, e

(6) um grupo C_{1-8} alquilsulfonila;

R^6 e $R^{6'}$ são cada qual independentemente selecionado do grupo que consiste em:

(1) um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por átomo(s) de halogênio,

(2) um grupo C_{2-8} alquenila, e

(3) um grupo C_{2-8} alquinila; ou

R^6 e $R^{6'}$ são considerados juntos com os átomos de carbono aos quais eles são ligados para formar:

(4) um grupo C_{3-8} cicloalquila, ou

(5) um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alquil C_{6-10} aril sulfonila que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alquila;

R^7 é selecionado do grupo que consiste em:

(1) um átomo de hidrogênio,

(2) um átomo de halogênio,

(3) um grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por um ou mais R^{7A},

R^{7A}: [1] um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m7a}$-amino, [2] um hidróxi, [3] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alquila,

m7a: 0~2,

(4) um grupo C_{1-8} alquilsulfonila,

(5) um grupo nitro, e

(6) um grupo hidroxila;

R^8 é selecionado do grupo que consiste em:

(1) um átomo de hidrogênio,

(2) um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por um ou mais R^{8A},

R^{8A}: [1] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais R^{8A1}, [2] um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8a}$- amino que pode ser substituído por um átomo de halogênio, e [3] um grupo hidróxi,

m8a:0~2,

R^{8A1}: [1] um grupo C_{1-8} alquila, [2] um grupo C_{1-8} alquilsulfonila, [3] um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8b}$-aminossulfonila, [4] um grupo oxo, [5] uma C_{1-8} alcoxicarbonila, ou [6] uma C_{1-8} alcoxicarbonil (C_{0-8} alquil) aminossulfonila,

m8b: 0~2,

(3) um grupo C_{2-8} alquenila,

(4) um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais R^{8B},

R^{8B}:

<1> um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por um ou

mais R^{8B1},

<2> um grupo C_{2-8} alquenila,

<3> um grupo C_{2-8} alquinila,

<4> um grupo C_{3-8} cicloalquila que pode ser substituído por [1] grupo(s) ciano ou [2] grupo(s) C_{1-8} alquila,

<5> um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais R^{8B2},

<6> um grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por substituinte(s) selecionado do grupo que consiste em [1] um grupo C_{1-8} alcóxi e [2] um grupo C_{3-8} cicloalquila,

<7> um grupo C_{1-8} alcoxicarbonila,

<8> um grupo C_{1-8} alquilsulfonila,

<9> um grupo heteroarilsulfonila de 5 a 14 membros,

<10> um grupo oxo,

<11> um grupo ciano,

<12> um grupo C_{1-8} alcanoíla que pode ser substituído por um ou mais R^{8B3},

<13> um grupo C_{3-8} cicloalquilcarbonila,

<14> um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8c}$-aminossulfonila,

<15> um grupo C_{1-8} alquilsulfonila (C_{0-8} alquil) amino,

<16> um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8d}$-amino que pode ser substituído por um ou mais R^{8B4},

<17> um grupo hidróxi,

<18> um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8e}$-aminocarbonila,ou

<19> um grupo C_{1-8} alcoxicarbonil (C_{0-8} alquil) amino

m8c: 0~2

m8d: 0~2

m8e: 0~2

R^{8B1}: [1] um grupo C_{3-8} cicloalquila, [2] um grupo hidróxi, ou [3] um grupo(s) C_{1-8} alcóxi,

R^{8B2}: [1] um átomo de halogênio, [2] um grupo C_{1-8} alquila, [3] um grupo oxo, [4] um grupo hidróxi, ou [5] um átomo de deutério,

R^{8B3}: um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8f}$-amino,

m8f: 0~2,

R^{8B4}: [1] um grupo C_{3-8} cicloalquila, ou [2] um grupo hidróxi,

(5) um grupo heteroarila de 5 a 14 membros que pode ser substituído por um grupo C_{1-8} alquila,

(6) um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8g}$-aminocarbonila que pode ser substituído por um ou mais R^{8C},

m8g: 0~2,

R^{8C}:[1] um grupo hidróxi, [2] um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8h}$-amino que pode ser substituído por substituinte(s) selecionado do grupo que consiste em <1> um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8i}$-aminossulfonila, <2> um grupo C_{1-8} alquilsulfonila, <3> um grupo C_{1-8} alcoxicarbonila e <4> um grupo C_{1-8} alcoxicarbonil $(C_{0-8}$ alquil) aminossulfonila, [3] um grupo C_{1-8} alquilsulfonila, ou [4] um grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por um grupo hidróxi,

m8h: 0~2,

m8i: 0~2,

(7) um grupo heterocicloalquil $(C_{0-8}$ alquil) aminocarbonila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por grupo(s) oxo,

(8) um grupo heterocicloalquilcarbonila contendo nitrogênio de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais R^{8D},

R^{8D}: [1] um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por um ou mais R^{8D1}, [2] um grupo hidróxi, [3] um grupo C_{1-8} alquilsulfonila, ou [4] um grupo C_{1-8} alcoxicarbonila,

R^{8D1}: [1] um grupo hidróxi, ou [2] um grupo C_{1-8} alcóxi,

(9) um grupo hidroxicarbonila,

(10) um grupo C_{0-8} alcóxi $(C_{0-8}$ alquil) aminocarbonila que pode ser substituído por grupo(s) hidróxi,

(11) um átomo de halogênio,

(12) um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8j}$-amino que pode ser substituído por um ou mais R^{8H},

m8j: 0~2,

R^{8H}: [1] um grupo hidróxi, ou [2] um grupo hetero-cicloalquila de

4 a 10 membros,

(13) um grupo hidroxila,

(14) um grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por um ou mais R^{8E},

R^{8E}:

<1> um grupo hidróxi,

<2> átomo de halogênio,

<3> um grupo hidroxicarbonila,

<4> um grupo C_{1-8} alcoxicarbonila,

<5> um grupo heterocicloalquilcarbonila contendo nitrogênio de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais R^{8E1},

<6> um grupo (C_{1-8} alquil)$_{m8k1}$-amino que pode ser substituído por um ou mais R^{8E2},

m8k1: 0~2,

<7> um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais R^{8E3},

<8> um grupo heteroarila de 5 a 14 membros,

<9> um grupo (C_{1-8} alquil)$_{m8k2}$-aminocarbonila que pode ser substituído por um ou mais R^{8E6},

m8k2: 0~2,

<10> um grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por um ou mais R^{8E7},

<11> um grupo C_{1-8} alquiltio,

<12> um grupo C_{1-8} alquilsulfinila,

<13> um grupo C_{1-8} alquilsulfonila,

R^{8E1}:

<1> um grupo C_{1-8} alcoxicarbonila,

<2> um grupo C_{1-8} alcanoíla,

<3> um grupo C_{1-8} alquilsulfonila,

<4> um grupo (C_{1-8} alquil)$_{m8k3}$-aminossulfonila,

m8k3: 0~2, ou

<5> um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros,

R^{8E2}:

<1> um grupo hidróxi,

<2> um grupo C_{1-8} alcoxicarbonila que pode ser substituído por átomo(s) de halogênio,

<3> um grupo C_{3-8} cicloalquila que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alquila que pode ser substituído por grupo(s) hidróxi,

<4> um grupo C_{1-8} alcanoíla que pode ser substituído por substituinte(s) selecionado do grupo que consiste em [1] um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8k4}$-amino e [2] um átomo(s) de halogênio,

m8k4: 0~2,

<5> um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8k5}$-aminocarbonila,

m8k5: 0~2,

<6> um grupo C_{1-8} alquilsulfonila,

<7> um grupo heterocicloalquilsulfonila contendo nitrogênio de 4 a 10 membros que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alquila,

<8> um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8k6}$-aminossulfonila que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alcoxicarbonila,

m8k6: 0~2, ou

R^{8E3}:

<1> um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por substituinte(s) selecionado do grupo que consiste em [1] um grupo hidróxi e [2] um grupo C_{1-8} alquilcarbonilóxi,

<2> um grupo C_{1-8} alquilcarbonilóxi,

<3> um grupo hidróxi,

<4> um grupo C_{3-8} cicloalquila,

<5> um grupo C_{1-8} alcóxi,

<6> um grupo C_{1-8} alcoxicarbonila,

<7> um grupo C_{1-8} alquilsulfonila,

<8> um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8k8}$-aminocarbonila

m8k8: 0~2,

<9> um grupo C_{1-8} alcanoíla que pode ser substituído por grupo(s) hidróxi,

<10> um grupo oxo, ou

<11> um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por substituinte(s) selecionado do grupo que consiste em [1] um grupo C_{1-8} alcanoíla, [2] um grupo C_{1-8} alcoxicarbonila e [3] um grupo C_{1-8} alquilsulfonila,

R^{8E6}:

<1> um grupo C_{2-8} alquenilcarbonilóxi,

<2> um grupo hidróxi,

<3> um grupo ciano,

<4> um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8k9}$-amino que pode ser substituído por grupo(s) hidróxi

m8k9: 0~2,

<5> um grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por grupo(s) hidróxi,

<6> um grupo C_{1-8} alquilcarbonilóxi,

<7> um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alquila, ou

<8> um grupo heteroarila de 5 a 14 membros,

R^{8E7}:

<1> um grupo hidróxi, ou

<2> um grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por grupo(s) hidróxi,

(15) um grupo heterocicloalquilóxi de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais R^{8F},

R^{8F}:

<1> um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por um ou mais R^{8F1},

<2> um grupo C_{3-8} cicloalquila,

<3> um grupo C_{1-8} alcanoíla que pode ser substituído por átomo(s) de halogênio,

<4> um grupo C_{1-8} alquilcarbonilóxi,

<5> um grupo C_{1-8} alcoxicarbonila,

<6> um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais R^{8F2},

<7> um grupo C_{1-8} alquil sulfonila,

<8> um grupo hidróxi, ou

[9] um grupo C_{6-10} arila,

R^{8F1}: [1] um grupo hidróxi, [2] um grupo C_{1-8} alcóxi, ou [3] um átomo de halogênio,

R^{8F2}: [1] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros, [2] um grupo C_{1-8} alcoxicarbonila, ou [3] um grupo C_{1-8} alquilsulfonila,

(16) um grupo heteroarilóxi de 5 a 10 membros,

(17) um grupo heterocicloalquilcarbonilóxi de 4 a 10 membros,

(18) um grupo (C_{1-8} alquil)$_{m8l1}$-aminossulfonilóxi,

m8l1: 0~2,

(19) um grupo C_{1-8} alquil tio que pode ser substituído por [1] grupo(s) (C_{1-8} alquil) m8l2-amino, [2] grupo(s) hidróxi ou [3] grupo(s) hidroxicarbonila,

m8l2: 0~2,

(20) um grupo C_{1-8} alquilsulfonila que pode ser substituído por um ou mais R^{8G},

R^{8G}: [1] um grupo hidroxicarbonila, [2] um grupo hidróxi, ou [3] um grupo (C_{1-8} alquil)$_{m8l3}$-amino,

m8l3: 0~2,

(21) um grupo heterocicloalquilsulfonilóxi contendo nitrogênio de 4 a 10 membros que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alquila,

(22) um grupo C_{2-8} alquenilóxi, e

(23) um grupo C_{1-8} alquilsulfonilóxi que pode ser substituído por átomo(s) de halogênio;

R^9 é selecionado do grupo que consiste em:

(1) um átomo de hidrogênio,

(2) um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por um ou mais R^{9A},

R^{9A}: [1] um grupo C_{3-8} cicloalquila, [2] um grupo hetero-

cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais R^{9A1}, [3] um grupo hidróxi, [4] um grupo C_{1-8} alcóxi, ou [5] um grupo hidroxi-carbonila,

R^{9A1}: [1] um grupo C_{1-8} alquila, [2] um grupo C_{3-8} cicloalquila, ou [3] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros,

(3) um grupo C_{2-8} alquenila que pode ser substituído por um ou mais R^{9B},

R^{9B}: [1] um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m9a}$-amino, [2] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais grupos R^{9B1},

R^{9B1}: [1] um grupo C_{3-8} cicloalquila, ou [2] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros,

m9a: 0~2,

(4) um grupo C_{2-8} alquinila que pode ser substituído por um ou mais R^{9C},

R^{9C}: [1] um grupo C_{1-8} alcóxi, [2] um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m9b}$-amino que pode ser substituído por grupo(s) C_{6-10} arila, [3] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais R^{9C1}, [4] um grupo C_{3-8} cicloalquila, [5] um grupo hidróxi, [6] um grupo hidroxicarbonila, ou [7] um grupo C_{1-8} alquiloxicarbonila,

m9b: 0~2,

R^{9C1}: [1] um grupo C_{3-8} cicloalquila, [2] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros, ou [3] um grupo oxo,

(5) um grupo C_{3-8} cicloalquila,

(6) um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais R^{9D},

R^{9D}: [1] um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por grupo(s) hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros, [2] um grupo C_{3-8} cicloalquila, [3] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros, ou [4] um grupo C1-6 alquilsulfonila, ou [5] um grupo C_{1-8} alcoxicarbonila,

(7) um grupo C_{6-10} arila que pode ser substituído por um ou mais R^{9E},

R^{9E}: [1] um átomo de halogênio, [2] um grupo hidróxi, [3] um grupo hidroxicarbonila, ou [4] um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por grupo(s) hidróxi, ou [5] um grupo C_{1-8} alcóxi,

(8) um grupo heteroarila de 5 a 14 membros que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alquila,

(9) um grupo ciano,

(10) um grupo C_{1-8} alcanoíla,

(11) um grupo heterocicloalquilcarbonila contendo nitrogênio de 4 a 10 membros que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alquila,

(12) um átomo de halogênio,

(13) um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m9c}$- amino que pode ser substituído por um ou mais R^{9F},

m9c: 0~2,

(14) um grupo C_{1-8} alquilcarbonil $(C_{0-8}$ alquil)amino que pode ser substituído por grupo(s) $(C_{1-8}$ alquil$)_{m9d}$- amino,

m9d: 0~2,

(15) um grupo C_{1-8} alquilsulfonila $(C_{0-8}$ alquil)amino,

(16) um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m9e}$- aminossulfonila $(C_{0-8}$ alquil)amino,

m9e: 0~2,

(17) um grupo nitro,

(18) um grupo hidróxi,

(19) um grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por um ou mais R^{9G},

R^{9G}: [1] um grupo hidróxi, [2] um grupo hidroxicarbonila, [3] um grupo C_{6-10} aril que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alcóxi, [4] um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m9g1}$-amino, [5] um grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por um ou mais R^{9G1}, [6] um grupo heteroarila de 5 a 14 membros, ou [7] um grupo heterocicloalquilóxi de 4 a 10 membros que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alquila,

m9g1: 0~2,

R^{9G1}: [1] um grupo C_{1-8} alcóxi, ou [2] um grupo hidroxicarbonila,

(20) um grupo heterocicloalquilóxi de 4 a 10 membros que pode

ser substituído por [1] grupo(s) hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros, ou [2] grupo(s) C_{1-8} alcoxicarbonila,

(21) um grupo C_{1-8} alquilsulfonilóxi que pode ser substituído por átomo(s) de halogênio,

(22) um grupo C_{1-8} alquiltio que pode ser substituído por grupo(s) $(C_{1-8}alquil)_{m9f}$- amino,

m9f: 0~2,

(23) um grupo C_{1-8} alquilsulfonila que pode ser substituído por grupo(s) $(C_{1-8}alquil)_{m9g}$-amino,

m9g: 0~2,

(24) um grupo $(C_{1-8}alquil)_{m9h}$-aminossulfonila,

m9h: 0~2,

(25) um grupo heterocicloalquilsulfonila contendo nitrogênio de 4 a 10 membros que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alquila, e

(26) um grupo hidroxicarbonila.

[2] O composto de acordo com o acima [1], ou um sal ou solvato do mesmo, em que R^3 é um grupo ciano ou um átomo de halogênio.

[3] O composto de acordo com o acima [1], ou um sal ou solvato do mesmo, em que A^5 é NR^5 e R^5 é um átomo de hidrogênio.

[4] O composto de acordo com o acima [1], ou um sal ou solvato do mesmo, em que todos os A^1, A^2, A^3, A^4, A^7, A^8, A^9 e A^{10} são um átomo de carbono.

[5] Composto de acordo com [1] acima , ou um sal ou solvato do mesmo, em que:

A^1, A^2, A^3, A^4, A^7, A^8, A^9 e A^{10} todos representam C, ou qualquer um de A^2, A^3, A^4, A^7, A^8 e A^9 representa N (com a condição de que, quando ele representar N, nenhum substituinte exista portanto) e os restantes representam C;

A^5 é selecionado de NR^5, O e S;

R^1 representa [1] um átomo de hidrogênio, [2] um grupo ciano, ou [3] um átomo de halogênio;

R^2 é selecionado do grupo que consiste em:

(1) um átomo de hidrogênio,

(2) um grupo C_{1-8} alquila,

(3) um grupo ciano,

(4) um átomo de halogênio, e

(5) um grupo (C_{1-8} alquil) $_{m2}$-amino que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alquilsulfonila,

m2: 0~2;

R^3 é selecionado do grupo que consiste em:

(1) um átomo de hidrogênio,

(2) um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por átomo(s) de halogênio,

(3) um grupo ciano,

(4) um grupo (C_{1-8} alquil)$_{m3a}$-aminocarbonila que pode ser substituído por um ou mais R^{3A},

R^{3A}: [1] um grupo C_{6-10} arila, [2] um grupo C_{1-8} alcóxi, [3] um grupo heteroarila de 5 a 14 membros, ou [4] um grupo C_{6-10} aril sulfonila,

m3a: 0~2,

(5) um grupo hidroxicarbonila,

(6) um grupo C_{1-8} alcoxicarbonila que pode ser substituído por grupo(s) hidróxi,

(7) um átomo de halogênio,

(8) um grupo (C_{1-8}alquil)$_{m3b}$-amino que pode ser substituído por grupo(s) C_{6-10} arila,

m3b: 0~2,

(9) um grupo C_{1-8} alquilcarbonil (C_{0-8}alquil) amino que pode ser substituído por [1] grupo(s) C_{6-10} aril ou [2] grupo(s) C_{6-10} arilóxi,

(10) um grupo C_{6-10} arilcarbonil (C_{0-8} alquil) amino que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alquila que pode ser substituído por átomo(s) de halogênio,

(11) um grupo nitro,

(12) um grupo hidróxi,

(13) um grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por um ou

mais R^{3B},

R^{3B}: [1] um grupo hidróxi, [2] um grupo C_{1-8} alcóxi, [3] um grupo C_{6-10} aril (C_{0-8} alquil) aminocarbonila, [4] um grupo (C_{1-8} alquil)m3d-amino, ou [5] um átomo de halogênio,

m3d: 0~2,

(14) um grupo heterocicloalquilóxi de 4 a 10 membros,

(15) um grupo heteroarilóxi de 5 a 10 membros,

(16) um grupo (C_{1-8} alquil)$_{m3e}$-aminocarbonilóxi que pode ser substituído por grupo(s) C_{6-10} arila,

m3e: 0~2,

(17) um grupo heterocicloalquilcarbonila contendo nitrogênio de 4 a 10 membros,

(18) um grupo C_{1-8} alquiltio,

(19) um grupo heteroarila de 5 a 14 membros que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alquila que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alcóxi,

(20) um grupo C_{1-8} alcoxicarbonil (C_{0-8} alquil) amino que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alcóxi,

(21) um grupo C_{6-10} ariloxicarbonil (C_{0-8} alquil) amino que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alquila que pode ser substituído por átomo(s) de halogênio,

(22) um grupo C_{6-10} aril (C_{0-8} alquil) aminocarbonil (C_{0-8} alquil) amino que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alcóxi,

(23) um grupo C_{3-8} cicloalquil (C_{0-8} alquil) aminocarbonilóxi, e

(24) um grupo C_{6-10} aril (C_{0-8} alquil) aminocarbonilóxi que pode ser substituído por substituinte(s) selecionado do grupo que consiste em [1] um grupo C_{1-8} alquila e [2] um grupo C_{1-8} alcóxi;

R^4 é selecionado do grupo que consiste em:

(1) um átomo de hidrogênio,

(2) um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por átomo(s) de halogênio,

(3) um grupo C_{3-8} cicloalquila,

(4) um grupo ciano,

(5) um grupo aminocarbonila,

(6) um grupo hidroxicarbonila,

(7) um átomo de halogênio,

(8) um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m4b}$- amino,

m4b: 0~2,

(9) um grupo hidróxi, e

(10) um grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por grupo(s) hidróxi;

R^5 é selecionado do grupo que consiste em:

(1) um átomo de hidrogênio,

(2) um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por um ou mais R^{5A},

R^{5A}: [1] um grupo hidroxicarbonila, [2] um grupo C_{1-8} alcoxicarbonila, [3] um grupo hidróxi, [4] um grupo C_{1-8} alcóxi, [5] um grupo $(C_{1-8}$ alquil)m5-amino, ou [6], um grupo C_{1-8}alquiltio,

m5: 0~2, e

(3) um grupo C_{1-8} alquilsulfonila;

R^6 e $R^{6'}$ são cada qual independentemente:

(1) um grupo C_{1-8} alquila, ou

R^6 e $R^{6'}$ são considerados juntos com os átomos de carbono aos quais eles são ligados para formar,

(2) um grupo C_{3-8} cicloalquila, ou

(3) um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros;

R^7 é selecionado do grupo que consiste em:

(1) um átomo de hidrogênio,

(2) um átomo de halogênio, e

(3) um grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por um ou mais R^{7A},

R^{7A}: [1] um grupo $(C_{1-8}$alquil$)_{m7a}$- amino, ou [2] um grupo hidróxi,

m7a:0~2;

R^8 é selecionado do grupo que consiste em:

(1) um átomo de hidrogênio,

(2) um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por um ou mais R^{8A},

R^{8A}: [1] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais R^{8A1}, [2] um grupo (C_{1-8} alquil)m8a- amino que pode ser substituído por um átomo de halogênio, e [3] um grupo hidróxi,

m8a:0~2,

R^{8A1}: [1] um grupo C_{1-8} alquila, [2] um grupo C_{1-8} alquilsulfonila, [3] um grupo (C_{1-8} alquil)$_{m8b}$-aminossulfonila, ou [4] um grupo oxo,

m8b: 0~2,

(3) um grupo C_{2-8} alquenila,

(4) um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais R^{8B},

R^{8B}:

<1> um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por um ou mais R^{8B1},

<2> um grupo C_{2-8} alquinila,

<3> um grupo C_{3-8} cicloalquila que pode ser substituído por [1] grupo(s) ciano ou [2] grupo(s) C_{1-8} alquila,

<4> um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais R^{8B2},

<5> um grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por substituinte(s) selecionado do grupo que consiste em [1] um grupo C_{1-8} alcóxi e [2] um grupo C_{3-8} cicloalquila,

<6> um grupo C_{1-8} alquilsulfonila,

<7> um grupo oxo,

<8> um grupo ciano,

<9> um grupo C_{1-8} alcanoíla que pode ser substituído por um ou mais R^{8B3},

<10> um grupo C_{3-8} cicloalquilcarbonila,

<11> um grupo (C_{1-8} alquil)$_{m8c}$-aminossulfonila,

<12> um grupo C_{1-8} alquilsulfonila (C_{0-8} alquil) amino,

<13> um grupo (C_{1-8} alquil)$_{m8d}$-amino que pode ser substituído

por um ou mais R^{8B4},

<14> um grupo hidróxi, ou

<15> um grupo $(C_{1-8}alquil)_{m8e}$-aminocarbonila,

m8c: 0~2,

m8d: 0~2,

m8e: 0~2,

R^{8B1}: [1] um grupo C_{3-8} cicloalquila, [2] um grupo hidróxi, ou [3] grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alcóxi,

R^{8B2}: [1] um átomo de halogênio, [2] um grupo C_{1-8} alquila, [3] um grupo oxo, ou [4] um grupo hidróxi,

R^{8B3}: um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8f}$-amino,

m8f: 0~2,

R^{8B4}: [1] um grupo C_{3-8} cicloalquila, ou [2] um grupo hidróxi,

(5) um grupo heteroarila de 5 a 14 membros que pode ser substituído por um grupo C_{1-8} alquila,

(6) um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8g}$-aminocarbonila que pode ser substituído por um ou mais R^{8C},

m8g: 0~2,

R^{8C}:[1] um grupo hidróxi, [2] um grupo $(C_{1-8}$ alquil)m8h-amino que pode ser substituído por substituinte(s) selecionado do grupo que consiste em <1> um grupo $(C_{1-8}alquil)_{m8i}$-aminossulfonila e <2> um grupo C_{1-8} alquilsulfonila, ou [3] um grupo C_{1-8} alquilsulfonila,

m8h: 0~2,

m8i: 0~2,

(7) um grupo heterocicloalquil $(C_{0-8}$ alquil) aminocarbonila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por grupo(s) oxo,

(8) um grupo heterocicloalquilcarbonila contendo nitrogênio de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais R^{8D},

R^{8D}: [1] um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por um ou mais R^{8D1}, [2] um grupo hidróxi, ou [3] um grupo C_{1-8} alquilsulfonila,

R^{8D1}: [1] um grupo hidróxi, ou [2] um grupo C_{1-8} alcóxi,

(9) um grupo hidroxicarbonila,

(10) um grupo C_{0-8} alcóxi (C_{0-8} alquil) aminocarbonila que pode ser substituído por grupo(s) hidróxi,

(11) um átomo de halogênio,

(12) um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8j}$-amino que pode ser substituído por grupo(s) hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros,

m8j: 0~2,

(13) um grupo hidroxila,

(14) um grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por um ou mais R^{8E},

R^{8E}:

<1> um grupo hidróxi,

<2> um grupo C_{1-8} alcoxicarbonila,

<3> um grupo heterocicloalquilcarbonila contendo nitrogênio de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais R^{8E1},

<4> um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8k1}$-amino que pode ser substituído por um ou mais R^{8E2},

m8k1: 0~2,

<5> um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais R^{8E3},

<6> um grupo heteroarila de 5 a 14 membros,

<7> um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8k2}$-aminocarbonila que pode ser substituído por um ou mais R^{8E6}

m8k2: 0~2,

<8> um grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por um ou mais R^{8E7},

<9> um grupo C_{1-8} alquiltio,

<10> um grupo C_{1-8} alquilsulfinila, ou

<11> um grupo C_{1-8} alquilsulfonila,

R^{8E1}:

<1> um grupo C_{1-8} alcoxicarbonila,

<2> um grupo C_{1-8} alcanoíla,

<3> um grupo C_{1-8} alquilsulfonila,

<4> um grupo $(C_{1-8}alquil)_{m8k3}$-aminossulfonila

m8k3: 0~2, ou

<5> um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros,

R^{8E2}:

<1> um grupo hidróxi,

<2> um grupo C_{1-8} alcoxicarbonila,

<3> um grupo C_{3-8} cicloalquila que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alquila que pode ser substituído por grupo(s) hidróxi,

<4> um grupo C_{1-8} alcanoíla que pode ser substituído por substituinte(s) selecionado do grupo que consiste em [1] um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8k4}$-amino e [2] um átomo de halogênio,

m8k4: 0~2,

<5> um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8k5}$-aminocarbonila,

m8k5: 0~2,

<6> um grupo C_{1-8} alquilsulfonila,

<7> um grupo heterocicloalquilsulfonila contendo nitrogênio de 4 a 10 membros que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alquila,

<8> um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8k6}$-aminossulfonila,

m8k6: 0~2, ou

R^{8E3}:

<1> um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por substituinte(s) selecionado do grupo que consiste em [1] um grupo hidróxi e [2] um grupo C_{1-8} alquilcarbonilóxi,

<2> um grupo hidróxi,

<3> um grupo C_{3-8} cicloalquila,

<4> um grupo C_{1-8}alquilsulfonila,

<5> um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8k8}$-aminocarbonila,

m8k8: 0~2,

<6> um grupo C_{1-8} alcanoíla que pode ser substituído por grupo(s) hidróxi,

<7> um grupo oxo, ou

<8> um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode

ser substituído por substituinte(s) selecionado do grupo que consiste em [1] um grupo C_{1-8} alcanoíla, e [2] um grupo C_{1-8} alquilsulfonila,

R^{8E6}:

<1> um grupo C_{2-8} alquenilcarbonilóxi,

<2> um grupo hidróxi,

<3> um grupo ciano,

<4> um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8k9}$-amino que pode ser substituído por grupo(s) hidróxi,

m8k9: 0~2,

<5> um grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por grupo(s) hidróxi,

<6> um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alquila, ou

<7> um grupo heteroarila de 5 a 14 membros,

R^{8E7}:

<1> um grupo hidróxi, ou

<2> um grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por grupo(s) hidróxi,

(15) um grupo heterocicloalquilóxi de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais R^{8F}:

R^{8F}:

<1> um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por um ou mais R^{8F1},

<2> um grupo C_{3-8} cicloalquila,

<3> um grupo C_{1-8} alcanoíla que pode ser substituído por átomo(s) de halogênio,

<4> um grupo C_{1-8} alcoxicarbonila,

<5> um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais R^{8F2},

<6> um grupo C_{1-8} alquil sulfonila, ou

<7> um grupo hidróxi,

R^{8F1}: [1] um grupo hidróxi, [2] um grupo C_{1-8} alcóxi, ou [3] um á-

tomo de halogênio,

R^{8F2}: [1] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros, [2] um grupo C_{1-8} alcoxicarbonila, ou [3] um grupo C_{1-8} alquilsulfonila,

(16) um grupo heteroarilóxi de 5 a 10 membros,

(17) um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8l1}$-aminossulfonilóxi,

m8l1: 0~2,

(18) um grupo C_{1-8} alquiltio que pode ser substituído por grupo(s) $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8l2}$-amino,

m8l2: 0~2,

(19) um grupo C_{1-8} alquilsulfonila que pode ser substituído por um ou mais R^{8G},

R^{8G}: [1] um grupo hidroxicarbonila, [2] um grupo hidróxi, ou [3] um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8l3}$-amino,

m8l3: 0~2,

(20) um grupo C_{2-8} alquenilóxi, e

(21) um grupo C_{1-8} alquilsulfonilóxi que pode ser substituído por átomo(s) de halogênio;

R^9 é selecionado do grupo que consiste em:

(1) um átomo de hidrogênio,

(2) um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por um ou mais R^{9A},

R^{9A}: [1] um grupo C_{3-8} cicloalquila, [2] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais R^{9A1}, [3] um grupo hidróxi, ou [4] um grupo C_{1-8} alcóxi,

R^{9A1}: [1] um grupo C_{1-8} alquila, [2] um grupo C_{3-8} cicloalquila, ou [3] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros,

(3) um grupo C_{2-8} alquenila,

(4) um grupo C_{2-8} alquinila que pode ser substituído por um ou mais R^{9C},

R^{9C}: [1] um grupo C_{1-8} alcóxi, [2] um grupo $(C_{1-8}$alquil$)_{m9b}$-amino que pode ser substituído por grupo(s) C_{6-10} arila, [3] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais

R^{9C1}, [4] um grupo C_{3-8} cicloalquila, [5] um grupo hidróxi, ou [6] um grupo hidroxicarbonila,

m9b: 0~2,

R^{9C1}: [1] um grupo C_{3-8} cicloalquila, [2] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros, ou [3] um grupo oxo,

(5) um grupo C_{3-8} cicloalquila,

(6) um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais R^{9D},

R^{9D}: [1] um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por grupo(s) hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros, [2] um grupo C_{3-8} cicloalquila, [3] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros, ou [4] um grupo C1-6 alquilsulfonila,

(7) um grupo C_{6-10} aril que pode ser substituído por um ou mais R^{9E},

R^{9E}: [1] um átomo de halogênio, [2] um grupo hidróxi, [3] um grupo hidroxicarbonila, ou [4] um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por grupo(s) hidróxi,

(8) um grupo heteroarila de 5 a 14 membros que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alquila,

(9) um grupo ciano,

(10) um grupo C_{1-8} alcanoíla,

(11) um grupo heterocicloalquilcarbonila contendo nitrogênio de 4 a 10 membros que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alquila,

(12) um átomo de halogênio,

(13) um grupo $(C_{1-8}alquil)_{m9c}$- amino,

m9c: 0~2,

(14) um grupo C_{1-8} alquilcarbonil (C_{0-8} alquil)amino que pode ser substituído por grupo(s) $(C_{1-8}alquil)_{m9d}$- amino,

m9d: 0~2,

(15) um grupo C_{1-8} alquilsulfonila (C_{0-8} alquil)amino,

(16) um grupo $(C_{1-8}alquil)_{m9e}$- aminossulfonila (C_{0-8}alquil)amino,

m9e: 0~2,

(17) um grupo nitro,

(18) um grupo hidróxi,

(19) um grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por um ou mais R^{9G},

R^{9G}: [1] um grupo hidróxi, [2] um grupo hidroxicarbonila, [3] um grupo C_{6-10} aril que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alcóxi, [4] um grupo $(C_{1-8}alquil)_{m9g1}$-amino, [5] um grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por um ou mais R^{9G1}, ou [6] um grupo heteroarila de 5 a 14 membros,

m9g1: 0~2,

R^{9G1}: [1] um grupo C_{1-8} alcóxi, ou [2] um grupo hidroxicarbonila,

(20) um grupo heterocicloalquilóxi de 4 a 10 membros que pode ser substituído por grupo(s) hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros,

(21) um grupo C_{1-8} alquiltio que pode ser substituído por grupo(s) $(C_{1-8}alquil)_{m9f}$- amino,

m9f: 0~2,

(22) um grupo C_{1-8} alquilsulfonila que pode ser substituído por grupo(s) $(C_{1-8}alquil)_{m9g}$-amino,

m9g: 0~2,

(23) um grupo $(C_{1-8}alquil)_{m9h}$-aminossulfonila,

m9h: 0~2, e

(24) um grupo heterocicloalquilsulfonila contendo nitrogênio de 4 a 10 membros que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alquila;

R^{10} representa [1] um átomo de hidrogênio, ou [2] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por grupo(s) hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros.

[6] Um composto [0012], ou sal ou solvato do mesmo, cujo referido composto é selecionado do grupo que consiste em:

9-(4-isopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila;

6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-9-prop-1-inil-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila;

9-ciclopropiletinil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-

oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila;

6,6-dimetil-8-(1-oxetan-3-il-piperidin-4-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila;

9-bromo-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila;

9-bromo-8-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila;

9-cloro-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila;

8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-9-prop-1-inil-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila;

6,6,9-trimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila;

9-etil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila;

9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila;

9-etinil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila;

8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila;

9-etinil-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila;

6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila;

8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-9-etinil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila;

8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-9-propil-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila;

8-(1-isopropil-piperidin-4-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila;

8-(4-isopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-

benzo[b]carbazol-3-carbonitrila;

8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-9-ciclopropil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila;

8-(2-terc-butilamino-etóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila;

9-etinil-8-(4-metanossulfonil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila;

9-bromo-8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila;

6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-9-propil-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila; e

9-etinil-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila.

[7] um medicamento que compreende como um ingrediente ativo o composto de acordo com qualquer um dos acima [1] a [5], ou um sal ou solvato do mesmo.

[8] Um inibidor de ALK que compreende como um ingrediente ativo o composto de acordo com qualquer um dos acima [1] a [5], ou um sal ou solvato do mesmo.

[9] Um produto farmacêutico para a profilaxia ou tratamento de câncer, metástase de câncer, depressão ou distúrbio da função cognitiva, que compreende como um ingrediente ativo o composto de acordo com qualquer um dos acima [1] a [5], ou um sal ou solvato do mesmo.

[10] Uma composição farmacêutica que compreende o composto de acordo com qualquer um dos acima [1] a [5], ou um sal ou solvato do mesmo e um veículo(s) farmaceuticamente aceitável.

[11] Um método de tratamento de um paciente que está sofrendo da doença incluindo câncer, metástase de câncer, depressão ou distúrbio da função cognitiva, que compreende administrar ao paciente que está em necessidade do tratamento da doença, o composto descrito em qualquer um dos acima [1] a [5], sal ou solvato do mesmo em uma quantidade eficaz para o tratamento da doença.

[12] Uso do composto descrito em qualquer um dos acima [1] a [5], sal ou solvato do mesmo na fabricação de um produtp farmacêutico.

[13] O uso de acordo com o acima [11] na fabricação de uma composição farmacêutica para o tratamento ou profilaxia da doença de mamíferos incluindo humano, em que a doença é relacionada com a atividade de ALK.

Efeito da Invenção

Os compostos da presente invenção ou sais ou solvatos dos mesmos têm uma atividade excelente de inibição de ALK, estabilidade excelente em organismos, e excelente solubilidade em água, e portanto, são úteis como um agente profilático ou terapêutico para distúrbios proliferativos (em particular, agente terapêutico). Além disso, os compostos da presente invenção ou sais ou solvatos dos mesmos são úteis como um agente profilático ou terapêutico (em particular, agente terapêutico) para várias doenças tais como cânceres incluindo leucemia (leucemia mielogenosa aguda, leucemia mielogenosa crônica, leucemia linfática aguda, leucemia linfática crônica e similares), linfoma maligno (linfoma Hodgkin, linfoma não Hodgkin e similares), tumor cerebral, neuroblastoma, gliomatose, câncer de tiroide, síndrome mielodisplásica, câncer de cabeça e pescoço, câncer esofágico, câncer de estômago, câncer de cólon, câncer colorretal, câncer de mama, câncer ovariano, câncer de pulmão, câncer pancreático, câncer de fígado, câncer da vesícula biliar, câncer de pele, melanoma maligno, câncer de rim, câncer da pélvis renal-ureter, câncer de bexiga, câncer uterino, câncer de testículo, câncer de próstata, e similares. Além disso, os compostos da presente invenção são úteis como um agente profilático ou terapêutico (em particular, agente terapêutico) para infiltração/metástase de tumores sólidos. Ainda, além disso, os compostos da presente invenção são úteis como um agente profilático ou terapêutico para outras doenças que são relacionados com ALK, por exemplo, depressão ou um distúrbio da função cognitiva.

O método da presente invenção compreende uma etapa de administração de uma quantidade farmaceuticamente eficaz da composição farmacêutica que compreende os compostos da presente invenção ou sais

ou solvatos dos mesmos a um paciente que está em necessidade de tal tratamento ou sofre de tais doenças ou condições.

Modo para realizar a Invenção

Aqui abaixo, os compostos da presente invenção, o método de preparação dos mesmos, e o agente farmacêutico que compreende os mesmos serão explicados.

Definição

De acordo com a presente invenção, o "átomo de halogênio" significa um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo, um átomo de iodo e similares. De acordo com a presente invenção, quando o átomo de halogênio é um grupo substituinte para um anel carbono aromático, um heterociclo aromático e similares, o átomo de halogênio preferido inclui um átomo de flúor, um átomo de cloro e um átomo de bromo. De acordo com a presente invenção, quando o átomo de halogênio é um grupo substituinte para um grupo alquila ou um grupo que compreende a alquila como pelo menos uma parte do grupo (por exemplo, alcóxi, alquenila, carbociclo insaturado, heterociclo insaturado e similares), o átomo de halogênio preferido inclui um átomo de flúor. Especialmente, exemplos do mesmo incluem um grupo trifluorometila, um grupo pentafluoroetila, um grupo heptafluoropropila, um grupo nonafluorobutila, um grupo trifluorometóxi, um grupo pentafluoroetóxi, um grupo heptafluoropropóxi, um grupo nonafluorobutóxi, um grupo trifluoroacetila, um grupo pentafluoropropionila, um grupo heptafluorobutirila e um grupo nonafluoropentanoíla.

O grupo "C_{1-8} alquila" significa um grupo monovalente que é derivado por remoção de qualquer um dos átomos de hidrogênio de um hidrocarboneto alifático linear ou ramificado tendo 1 a 8 átomos de carbono. Especialmente, exemplos do mesmo incluem um grupo metila, um grupo etila, um grupo isopropila, um grupo butila, um grupo n-butila, um grupo isobutila, um grupo sec-butila, um grupo t-butila, um grupo pentila, um grupo isopentila, um grupo 2,3-dimetila, um grupo hexila, um grupo 2,3-dimetil hexila, um grupo 1,1-dimetil pentila, um grupo heptila e um grupo octila. Preferivelmente, ele é um grupo C_{1-6} alquila, mais preferivelmente um grupo C_{1-5} alquila,

ainda mais preferivelmente um grupo C_{1-4} alquila, e todavia ainda mais preferivelmente um grupo C_{1-3} alquila.

O "grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído" significa um grupo C_{1-8} alquila não substituído ou um grupo C_{1-8} alquila do qual pelo menos um átomo de hidrogênio no grupo alquila é substituído por um substituinte(s) definido. Quando dois ou mais grupos substituintes estão presentes, cada grupo substituinte pode ser igual ou diferente um do outro. Além disso, o grupo alquila pode ser substituído por um grupo substituinte cíclico através de uma ligação de espiro. Preferivelmente, é um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes. Mais preferivelmente, é de 1 a 3 substituintes para grupo C1-6 alquila e um grupo C_{1-4} alquila, e 1 a 2 substituintes para um grupo C_{1-3} alquila.

O grupo "C_{2-8} alquenila" significa um grupo monovalente em que pelo menos uma ligação dupla (dois átomos de carbono de SP2 adjacentes) é compreendida em um grupo hidrocaboneto alifático linear ou ramificado tendo 1 a 8 átomos de carbono. Exemplos específicos do grupo C_{2-8} alquenila incluem um grupo vinila, um grupo alila, um grupo 1-propenila, um grupo 2-propenila, um grupo 1-butenila, um grupo 2-butenila (incluindo tanto *cis* quanto *trans*), um grupo 3-butenila, um grupo pentenila e um grupo hexenila. Preferivelmente, é um grupo C_{2-6} alquenila, mais preferivelmente um grupo C_{2-5} alquenila, ainda mais preferivelmente um grupo C_{2-4} alquenila, e todavia ainda mais preferivelmente um grupo C_{2-3} alquenila.

O "grupo C_{2-8} alquenila que pode ser substituído" significa o grupo C_{2-8} alquenila não substituído descrito acima ou um grupo C_{2-8} alquenila do qual pelo menos um átomo de hidrogênio no grupo alquenila é substituído por um substituinte(s) definido. Quando dois ou mais grupos substituintes estão presentes, cada grupo substituinte pode ser igual ou diferente um do outro. Além disso, o átomo de carbono ligado individualmente pode ser substituído por um grupo substituinte cíclico através de uma ligação de espiro. Preferivelmente, é um grupo C_{2-8} alquenila que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes. Mais preferivelmente, é de 1 a 3 substituintes para um grupo C_{2-6} alquenila e um grupo C_{2-4} alquenila, 1 a 2 substituintes para um grupo

C_{2-3} alquenila.

O "grupo C_{2-8} alquinila" significa um grupo monovalente em que pelo menos uma ligação tripla (dois átomos de carbono de SP adjacentes) é compreendida em um grupo hidrocaboneto alifático linear ou ramificado tendo 1 a 8 átomos de carbono. Exemplos específicos do grupo C_{2-8} alquinila incluem um grupo etinila, um grupo 1-propinila, um grupo propargila e um grupo 3-butinila. Preferivelmente, é um grupo C_{2-6} alquinila, mais preferivelmente um grupo C_{2-5} alquinila, ainda mais preferivelmente um grupo C_{2-4} alquinila, e todavia ainda mais preferivelmente um grupo C_{2-3} alquinila.

O "grupo C_{2-8} alquinila que pode ser substituído" significa o grupo C_{2-8} alquinila não substituído descrito acima ou um grupo C_{2-8} alquinila do qual pelo menos um átomo de hidrogênio no grupo alquinila é substituído por um substituinte(s) definido. Quando dois ou mais grupos substituintes estão presentes, cada grupo substituinte pode ser igual ou diferente um do outro. Além disso, o átomo de carbono ligado individualmente pode ser substituído por um grupo substituinte cíclico através de uma ligação de espiro. Preferivelmente, é um grupo C_{2-8} alquinila que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes. Mais preferivelmente, é de 1 a 3 substituintes para um grupo C_{2-6} alquinila e um grupo C_{2-4} alquinila, e 1 a 2 substituintes para grupo C_{2-3} alquinila.

O "grupo C_{3-8} cicloalquila" significa um grupo hidrocarboneto alifático em forma cíclica. Preferivelmente, ele inclui um grupo C_{3-6} cicloalquila. Especialmente, exemplos do mesmo incluem um grupo ciclopropila, um grupo ciclobutila, um grupo ciclopentila, um grupo ciclo-hexila, um grupo ciclo-heptila e um grupo ciclo-octila. Preferivelmente, é um grupo C_{3-6} cicloalquila.

O "grupo C_{3-8} cicloalquila que pode ser substituído" significa o grupo C_{3-8} cicloalquila não substituído descrito acima ou um grupo C_{3-8} cicloalquila do qual pelo menos um átomo de hidrogênio é substituído por um grupo(s) substituinte definido. Quando dois ou mais grupos substituintes estão presentes, cada grupo substituinte pode ser igual ou diferente um do outro. Além disso, o átomo de carbono ligado individualmente pode ser substituído por um grupo substituinte cíclico através de uma ligação de espiro.

Preferivelmente, é um grupo C_{3-8} cicloalquila que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes.

O "grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros" significa um grupo heterocíclico saturado ou parcialmente saturado que consiste em 4 a 10 átomos constituintes de anel e compreende 1 a 3 heteroátomos que são selecionados de O, S e N. O grupo hetero-cicloalquila pode ser um grupo hetero-cicloalquila tipo monocíclico, bicíclico ou espirocíclico. Especialmente, exemplos do mesmo incluem um grupo oxetanila, um grupo tetra-hidrofurila, um grupo tetra-hidrotienila, um grupo tetra-hidropiranila, um grupo pirrolidino, um grupo pirrolidinila, um grupo piperidino, um grupo piperidinila, um grupo piperazino, um grupo piperazinila, um grupo morfolino, um grupo morfolinila, um grupo tetra-hidrotiopiranila, um grupo tiomorfolino, um grupo imidazolidinila, um grupo 1,3-dioxolanila, um grupo tetra-hidropiranila, um grupo 1,3-dioxanila, um grupo 1,2,3,6-tetra-hidropiridinila, um grupo 1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decanila, e um grupo 1-oxa-8-azaespiro[4,5]decanila. Preferivelmente, é um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 8 membros, mais preferivelmente, grupo hetero-cicloalquila de 4 a 6 membros.

O "grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído" significa o grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros não substituídos descritos acima ou um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros do qual pelo menos um átomo de hidrogênio no grupo hetero-cicloalquila é substituído por um substituinte(s) definido. Quando dois ou mais grupos substituintes estão presentes, cada grupo substituinte pode ser igual ou diferente um do outro. Além disso, o grupo alquila pode ser substituído por um grupo substituinte cíclico através de uma ligação de espiro. Preferivelmente, é um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por 1 a 4 substituintes. Mais preferivelmente, é 1 a 4 substituintes para um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 8 membros, e 1 a 3 substituintes para um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 6 membros. Quando o substituinte é um grupo oxo, grupo 2 oxo pode combinar com o mesmo átomo de enxofre. Quando o sal é formado, grupo 2 alquila pode combinar com o mesmo átomo de nitrogênio.

O "grupo C_{6-10} arila" significa um anel hidrocarboneto aromático monovalente. Exemplos específicos do grupo C_{6-10} arila incluem um grupo fenila, um grupo 1-naftila e um grupo 2-naftila. Preferivelmente, é um grupo C_6 arila ou um grupo C_{10} arila.

O "grupo C_{6-10} arila que pode ser substituído" significa o grupo C_{6-10} arila não substituído descrito acima ou um grupo C_{6-10} aril do qual pelo menos um átomo de hidrogênio é substituído por um grupo(s) substituinte definido. Quando dois ou mais grupos substituintes estão presentes, cada grupo substituinte pode ser igual ou diferente um do outro. Preferivelmente, é um grupo C_{6-10} aril que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes.

O "grupo heteroarila de 5 a 14 membros" significa um grupo aromático cíclico que compreende um ou mais heteroátomos entre 5 a 14 átomos constituintes de anel. O ciclo pode ser um grupo heteroarila monocíclico ou bicíclico fundido a um anel benzeno ou um anel heteroarila monocíclico. Exemplos específicos do mesmo incluem um grupo furila, um grupo tienila, um grupo pirrolila, um grupo imidazolila, um grupo pirazolila, um grupo tiazolila, um grupo isotiazolila, um grupo oxazolila, um grupo isooxazolila, um grupo oxadiazolila, um grupo tiadiazolila, um grupo triazolila, um grupo tetrazolila, um grupo piridila, um grupo pirimidila, um grupo piridazinila, um grupo pirazinila, um grupo triazinila, um grupo benzofuranila, um grupo benzotienila, um grupo benzotiadiazolila, um grupo benzotiazolila, um grupo benzoxazolila, um grupo benzoxadiazolila, um grupo benzoimidazolila, um grupo indolila, um grupo isoindolila, um grupo indazolila, um grupo quinolila, um grupo isoquinolila, um grupo, cinolinila um grupo quinazolinila, um grupo quinoxalinila, um grupo benzodioxolila, um grupo indolizinila, um grupo imidazopiridila e similares. Preferivelmente, é um grupo heteroarila de 5 a 6 membros.

O "grupo heteroarila de 5 a 14 membros que pode ser substituído" significa o grupo heteroarila de anel de 5 a 14 membros não substituído descrito acima ou a grupo heteroarila de anel de 5 a 14 membros do qual pelo menos um átomo de hidrogênio no grupo heteroarila é substituído por um substituinte(s) definido. Quando dois ou mais grupos substituintes estão

presentes, cada grupo substituinte pode ser igual ou diferente um do outro. Preferivelmente, é um grupo heteroarila de 5 a 14 membros que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes. Mais preferivelmente, é de 1 a 3 substituintes ou 1 a 2 substituintes para um grupo heteroarila de 5 a 6 membros.

O "grupo C_{1-8} alcanoíla" significa um grupo C_{1-8}alquil-C(O)-, e o grupo C_{1-8}alquil é descrito acima. Especialmente, exemplos do mesmo incluem acetila, propionila, butirila, isobutirila, pentanoíla, terc-butilcarbonila e um grupo hexanoíla. Preferivelmente, é um C_{1-6} grupo alcanoíla, e mais preferivelmente um grupo C_{1-3} alcanoíla.

O "grupo C_{1-8} alcanoíla que pode ser substituído" significa o grupo C_{1-8} alcanoil não substituído descrito acima ou um grupo C_{1-8} alcanoíla do qual pelo menos um átomo de hidrogênio no grupo alcanoil é substituído por um substituinte(s) definido. Quando dois ou mais grupos substituintes estão presentes, cada grupo substituinte pode ser igual ou diferente um do outro. Preferivelmente, é um grupo C_{1-8} alcanoíla que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes. Mais preferivelmente, é 1 a 2 substituintes para um grupo C_{1-6} alcanoil e um grupo C_{1-3} alcanoíla.

O "grupo C_{3-8} cicloalquilcarbonila" significa um grupo C_{3-8} cicloalquil-C(O)-, e o grupo C_{3-8} cicloalquila é descrito acima. Especialmente, exemplos do mesmo incluem um grupo ciclopropilcarbonila, um ciclobutilcarbonila grupo, um grupo ciclopentilcarbonila, um grupo ciclo-hexilcarbonila, um grupo ciclo-heptilcarbonila e um grupo ciclo-octilcarbonila.

O "grupo heterocicloalquilcarbonila de 4 a 10 membros" significa um grupo heterocicloalquil-CO- de 4 a 10 membros, e o hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros é descrito acima.

O "grupo heterocicloalquilcarbonila de 4 a 10 membros que pode ser substituído" significa o grupo não heterocicloalquilcarbonila substituído de 4 a 10 membros descritos acima ou um grupo heterocicloalquilcarbonila de 4 a 10 membros em que pelo menos um átomo de hidrogênio da porção hetero-cicloalquila é substituído por um substituinte(s) definido. Quando dois ou mais grupos substituintes estão presentes, cada grupo substituinte pode ser igual ou diferente um do outro. Além disso, a porção hetero-cicloalquila

pode ser substituída por um grupo substituinte cíclico através de uma ligação de espiro. Preferivelmente, é um grupo heterocicloalquilcarbonila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes.

O "grupo aminocarbonila que pode ser substituído" significa um grupo aminocarbonila não substituído ou um gripo aminocarbonila em que um ou dois átomos de hidrogênio no átomo de nitrogênio são substituídos por um substituinte(s) definido. Quando dois grupos substituintes estão presentes, cada grupo substituinte pode ser igual ou diferente um do outro.

O "grupo C_{3-8} cicloalquila (C_{0-8}alquil) aminocarbonilóxi" significa um grupo C_{3-8} cicloalquil-NHC(O)O- ou um grupo C_{3-8} cicloalquil-N(C_{1-8}alquil) C(O)O-, e o grupo C_{3-8} cicloalquila é descrito acima. Especialmente, exemplos do mesmo incluem um grupo ciclopropilaminocarbonilóxi, um grupo ciclobutilaminocarbonilóxi, um grupo ciclopentilaminocarbonilóxi, um grupo ciclo-hexilaminocarbonilóxi, um grupo ciclopropila (N-metil) aminocarbonilóxi, e um grupo ciclobutila (N-metil) aminocarbonilóxi.

O "grupo(C_{1-8}alquil)$_x$-aminocarbonila", em que x é um símbolo definido nas reivindicações, significa um grupo $NH_2C(O)$-, um grupo (C_{1-8}alquil)NH-C(O)-, ou um grupo (C_{1-8}alquil)$_2$N-C(O)-. Especialmente, exemplos do mesmo incluem um grupo N-metil-aminocarbonila, grupo N-etil-aminocarbonila, grupo N-n-butil-aminocarbonila, um grupo N,N-dimetil-aminocarbonila.

O "grupo (C_{1-8}alquil)$_x$-aminocarbonila que pode ser substituído" significa um grupo não substituído (C_{1-8}alquil)$_x$-aminocarbonila descrito acima ou um grupo (C_{1-8}alquil)$_x$-aminocarbonila em que pelo menos um átomo de hidrogênio no átomo de nitrogênio ou a porção alquila são substituídos por um substituinte(s) definido. Quando grupos substituintes plurais estão presentes, cada grupo substituinte pode ser igual ou diferente um do outro.

O "grupo C_{6-10} arila (C_{0-8}alquil)aminocarbonila" significa um grupo C_{6-10} aril-NHC(O)-, ou um grupo C_{6-10} aril-N(C_{1-8}alquil)-C(O)-. Especialmente, exemplos do mesmo incluem um grupo fenil-NHC(O)-, ou um grupo fenil-(N-metil)-aminocarbonila, em que o grupo C_{6-10} arila e C_{1-8}alquil são descrito acima. Especialmente, exemplos do mesmo incluem um grupo feni-

laminocarbonilamino e um grupo fenilaminocarbonil(N-metil)amino.

O "grupo heterocicloalquilcarbonila contendo nitrogênio de 4 a 10 membros" significa um grupo carbonila ao qual um grupo hetero-cicloalquila contendo nitrogênio de 4 a 10 membros é ligado. Aqui, o grupo hetero-cicloalquila contendo nitrogênio de 4 a 10 membros (isto é, grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que compreende um átomo de nitrogênio) significa um grupo hetero-cicloalquila que consiste em 4 a 10 átomos constituintes de anel e compreende pelo menos um átomo de nitrogênio como um heteroátomo. Preferivelmente, ele é ligado ao grupo carbonila por meio de um átomo de nitrogênio que é compreendido no anel hetero-cicloalquila. Exemplos específicos do grupo hetero-cicloalquila contendo nitrogênio de 4 a 10 membros incluem um grupo pirrolidinila, um grupo imidazolidinila, um grupo morfolino, um grupo thiomorforino, um grupo piperazino e um grupo piperidino. Como para o grupo heterocicloalquilcarbonila contendo nitrogênio de 4 a 10 membros, exemplos do mesmo incluem um grupo pirrolidinocarbonila, um grupo piperidinocarbonila, um grupo piperazinocarbonila e um grupo morfolinocarbonila.

O "grupo heterocicloalquilcarbonila contendo nitrogênio de 4 a 10 membros, que pode ser substituído" significa o grupo heterocicloalquil-carbonila contendo nitrogênio de 4 a 10 membros não substituídos como descritos acima ou um grupo heterocicloalquilcarbonila de 4 a 10 membros em que pelo menos um átomo de hidrogênio da porção hetero-cicloalquila é substituído por um substituinte definido. Quando dois ou mais grupos substituintes estão presentes, cada grupo substituinte pode ser igual ou diferente um do outro. Além disso, a porção hetero-cicloalquila pode ser substituída por um grupo substituinte cíclico através de uma ligação de espiro. Preferivelmente, é um grupo heterocicloalquilcarbonila contendo nitrogênio de 4 a 10 membros que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes.

O "grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros (C_{0-8}alquil) aminocarbonila" significa grupo hetero-cicloalquila NHC(O) de 4 a 10 membros, ou um grupo hetero-cicloalquila N(C_{1-8}alquil)-C(O) de 4 a 10 membros. Especialmente, exemplos do mesmo incluem um grupo oxetan-3-il amida, e um

grupo (1,1-dioxo-tetra-hidro-thiofen-3-il)-amida.

O "grupo hetero-cicloalquila (C_{0-8}alquil) aminocarbonila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais grupos oxos" significa grupo hetero-cicloalquilaminocarbonila de 4 a 10 membros não substituído descrito acima ou grupo hetero-cicloalquilaminocarbonila de 4 a 10 membros em que a porção hetero-cicloalquila é substituído por pelo menos um grupo oxo.

O "grupo C_{6-10} arilsulfonila" significa um grupo C_{6-10} aril-$S(O)_2$- e o grupo C_{6-10} arila é descrito acima. Especialmente, exemplos do mesmo incluem um grupo fenilsulfonila.

O "grupo de heteroarilsulfonila de 5 a 14 membros" significa um grupo heteroaril-$S(O)_2$ de 5 a 14 membros, e o heteroarila de 5 a 14 membros é descrito acima. Especialmente, exemplos do mesmo incluem um grupo imidazol-sulfonila.

O "grupo $(C_{1-8}alquil)_x$-amino", em que x é um símbolo definido nas reivindicações, significa um grupo amino, um grupo $NH(C_{1-8}alquil)$, ou um grupo $N(C_{1-8}alquil)_2$-. Especialmente, exemplos do mesmo incluem amino, metilamino, etilamino, butilamino, isopropilamino, dimetilamino e dietilamino. Preferivelmente, é um grupo C_{1-3}alquilamino.

O "grupo$(C_{1-8}alquil)_x$-amino que pode ser substituído" significa um grupo não substituído $(C_{1-8}alquil)_x$-amino ou um grupo amino em que um ou dois átomos de hidrogênio no átomo de nitrogênio ou a porção alquila são substituído por um substituinte definido. Quando dois grupos substituintes estão presentes, cada grupo substituinte pode ser igual ou diferente um do outro.

O "grupo C_{1-8}alquilcarbonil (C_{0-8}alquil) amino" significa um grupo C_{1-8}alquil-C(O)-NH- ou um grupo C_{1-8}alquil-C(O)-$N(C_{1-8}alquil)$-, e o C_{1-8}alquil é descrito acima. Especialmente, exemplos do mesmo incluem um grupo metilcarbonilamino, um grupo etilcarbonilamino, um grupo propilcarbonilamino e um grupo butilcarbonilamino.

O "grupo C_{1-8}alquilcarbonil (C_{0-8}alquil) amino que pode ser substituído" significa grupo C_{1-8}alquilcarbonil (C_{0-8}alquil) amino não substituído

descrito acima ou o grupo C_{1-8}alquilcarbonil (C_{0-8}alquil) amino em que pelo menos um átomo de hidrogênio da porção alquila terminal é substituído por um substituinte definido. Quando dois ou mais grupos substituintes estão presentes, cada grupo substituinte pode ser igual ou diferente um do outro. Além disso, a porção alquila pode ser substituído por um grupo substituinte cíclico através de uma ligação de espiro. Preferivelmente, é um grupo C_{1-8} alquilcarbonil (C_{0-8}alquil) amino que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes.

O "grupo C_{6-10} arilcarbonil (C_{0-8}alquil) amino" significa um grupo C_{6-10} aril-C(O)-NH- ou um grupo C_{6-10} aril-C(O)-N(C_{1-8}alquil)- e o grupo C_{6-10} arila e o grupo C_{1-8}alquil são descritos acima. Especialmente, exemplos do mesmo incluem um grupo fenilcarbonilamino.

O "grupo C_{6-10} arilcarbonil (C_{0-8}alquil) amino que pode ser substituído" significa grupo C_{6-10} arilcarbonil (C_{0-8}alquil) amino não substituído descrito acima ou o grupo C_{6-10} arilcarbonil (C_{0-8}alquil) amino em que pelo menos um átomo de hidrogênio da porção arila é substituído por um substituinte definido. Quando dois ou mais grupos substituintes estão presentes, cada grupo substituinte pode ser igual ou diferente um do outro. Preferivelmente, é um grupo C_{6-10} arilcarbonil (C_{0-8} alquil) amino que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes.

O "grupo (C_{1-8}alquil)$_x$-aminocarbonil (C_{0-8}alquil) amino", em que x é um símbolo definido nas reivindicações, significa um grupo $NH_2C(O)NH$-, um grupo (C_{1-8}alquil)NHC(O)NH-, um grupo $NH_2C(O)N(C_{1-8}alquil)$-, ou um grupo (C_{1-8}alquil)NHC(O)N(C_{1-8}alquil)-, e o C_{1-8}alquil é descrito acima. Especialmente, exemplos do mesmo incluem aminocarbonil-(N-metil) amino, e (N-metil) aminocarbonil-(N'-metil) amino.

O "grupo(C_{1-8}alquil)$_x$-aminocarbonil (C_{0-8}alquil) amino que pode ser substituído" significa um grupo (C_{1-8}alquil)$_x$-aminocarbonil (C_{0-8}alquil) amino não substituído, ou um grupo (C_{1-8}alquil)$_x$-aminocarbonil (C_{0-8}alquil) amino em que pelo menos um átomo de hidrogênio no átomo de nitrogênio ou a porção alquila é substituído por um substituinte definido. Preferivelmente, é um grupo (C_{1-8}alquil)$_x$-aminocarbonil (C_{0-8}alquil) amino que pode ser

substituído por um grupo fenil.

O "grupo C_{1-8}alquilsulfonilamino" significa um grupo C_{1-8}alquil-S $(O)_2$-NH- e o grupo C_{1-6}alquil é descrito acima. Especialmente, exemplos do mesmo incluem um grupo metilsulfonilamino e um grupo etilsulfonilamino.

O "grupo$(C_{1-8}alquil)_x$- aminossulfonil (C_{0-8}alquil)amino", em que x é um símbolo definido nas reivindicações, significa um grupo $NH_2S(O)_2NH$-, um grupo $NH(C_{1-8}alquil)$-$S(O)_2NH$-, ou um grupo $N(C_{1-8}alquil)_2$-$S(O)_2NH$-, um grupo $NH_2S(O)_2N$ (C_{1-8}alquil) -, um grupo $NH(C_{1-8}alquil)$-$S(O)_2$ (C_{1-8}alquil) N-, ou um grupo $N(C_{1-8}alquil)_2$-$S(O)_2$ (C_{1-8}alquil) N-, e o grupo C_{1-8}alquil é descrito acima. Especialmente, exemplos do mesmo incluem um grupo metilamino-sulfonilamino e um grupo dimetilamino-sulfonilamino.

O "grupo C_{1-8} alcóxi" significa um grupo C_{1-8}alquil-O-. Especialmente, exemplos do mesmo incluem um grupo metóxi, um grupo etóxi, um grupo 1-propóxi, um grupo 2-propóxi, um grupo n-butóxi, um grupo i-butóxi, um grupo sec-butóxi, um grupo t-butóxi, um grupo 1-pentilóxi, um grupo 2-pentilóxi, um grupo 3-pentilóxi, um grupo 2-metil-1-butilóxi, um grupo 3-metil-1-butilóxi, um grupo 2-metil-2-butilóxi, um grupo 3-metil-2-butilóxi, um grupo 2,2-dimetil-1-propilóxi, um grupo 1-hexilóxi,um grupo 2-hexilóxi, um grupo 3-hexilóxi, um grupo 2-metil-1-pentilóxi, um grupo 3-metil-1-pentilóxi, um grupo 4-metil-1-pentilóxi, um grupo 2-metil-2-pentilóxi, um grupo 3-metil-2-pentilóxi, um grupo 4-metil-2-pentilóxi, um grupo 2-metil-3-pentilóxi, um grupo 3-metil-3-pentilóxi, um grupo 2,3-dimetil-1-butilóxi, um grupo 3,3-dimetil-1-butilóxi, um grupo 2,2-dimetil-1-butilóxi, um grupo 2-etil-1-butilóxi, um grupo 3,3-dimetil-2-butilóxi, um grupo 2,3-dimetil-2-butilóxi e um grupo 1-metil-ciclopropilmetóxi. Preferivelmente, é um grupo C_{1-6} alcóxi, mais preferivelmente um grupo C_{1-5} alcóxi, ainda mais preferivelmente um grupo C_{1-4} alcóxi, e, todavia ainda mais preferivelmente um grupo C_{1-3} alcóxi.

O "grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído" significa um grupo não substituído C_{1-8} alcóxi ou um grupo C_{1-8} alcóxi em que pelo menos um átomo de hidrogênio de uma porção alquila é substituído por um substituinte definido. Quando dois ou mais grupos substituintes estão presentes, cada grupo substituinte pode ser igual ou diferente um do outro. Além disso, a

porção alquila pode ser substituído por um grupo substituinte cíclico através de uma ligação de espiro. Preferivelmente, é um grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes. Mais preferivelmente, é de 1 a 3 substituintes para grupo C_{1-6} alcóxi e um grupo C_{1-4} alcóxi, e 1 a 2 substituintes para um grupo C_{1-3} alcóxi.

O "grupo C_{1-8} alcoxicarbonila" significa um grupo C_{1-8}alquil-O-C(O)- e o grupo C_{1-8}alquil é descrito acima. Especialmente, exemplos do mesmo incluem um grupo metoxicarbonila, um grupo etoxicarbonila, um grupo n-propoxicarbonila e um grupo i-propoxicarbonila. Preferivelmente, é grupo um C_{1-6} alcoxicarbonila, e mais preferivelmente um grupo C_{1-3} alcoxicarbonila.

O "grupo C_{1-8} alcoxicarbonila que pode ser substituído" significa o grupo C_{1-8} alcoxicarbonila não substituído descrito acima ou um grupo C_{1-8} alcoxicarbonila do qual pelo menos um átomo de hidrogênio é substituído por um substituinte definido. Quando dois ou mais grupos substituintes estão presentes, cada grupo substituinte pode ser igual ou diferente um do outro. Além disso, a porção alquila do grupo alcoxicarbonila pode ser substituído por um grupo substituinte cíclico através de uma ligação de espiro. Preferivelmente, é um grupo C_{1-8} alcoxicarbonila que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes.

O "grupo C_{0-8} alcóxi (C_{0-8}alquil) aminocarbonila" significa um grupo HO-NH-C(O)-, um grupo C_{1-8}alquil-NH-C(O)-, um grupo HO-N(C_{1-8}alquil)-C(O)-, ou um grupo C_{1-8}alquil-N(C_{1-8}alquil)-C(O)-, e tem um grupo C_{1-8} alcóxi ou um grupo C_{1-8} alquila como descrito acima. Especialmente, exemplos do mesmo incluem um grupo metoxiaminocarbonila, um grupo etoxiaminocarbonila, um grupo n-propoxiaminocarbonila e um grupo i-propoxiaminocarbonila. Preferivelmente, é um grupo C_{1-6} alcoxiaminocarbonila, e mais preferivelmente um grupo C_{1-3} alcoxiaminocarbonila.

O "grupo C_{0-8} alcóxi (C_{0-8}alquil) aminocarbonila que pode ser substituído" significa o grupo hidroxiaminocarbonila não substituído descrito acima, ou um grupo C_{1-8} alcoxiaminocarbonila, um grupo hidróxi (C_{1-8}alquil) aminocarbonila ou um grupo C_{1-8} alcóxi (C_{1-8}alquil) aminocarbonila, em que

pelo menos um átomo de hidrogênio da porção alquila é substituído por um substituinte definido. Quando dois ou mais grupos substituintes estão presentes, cada grupo substituinte pode ser igual ou diferente um do outro. Além disso, a porção alquila pode ser substituída por um grupo substituinte cíclico através de uma ligação de espiro. Preferivelmente, é um grupo C_{1-8} alcóxi aminocarbonila que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes.

O "grupo heterocicloalquilóxi de 4 a 10 membros" significa um grupo heterocicloalquil-O- de 4 a 10 membros, e o hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros é descrito acima.

O "grupo heterocicloalquilóxi de 4 de 10 membros que pode ser substituído" significa o grupo heterocicloalquilóxi de 4 a 10 membros não substituídos descrito acima ou um grupo heterocicloalquilóxi de 4 a 10 membros em que pelo menos um átomo de hidrogênio da porção hetero-cicloalquila é substituído por um substituinte definido. Quando dois ou mais grupos substituintes estão presentes, cada grupo substituinte pode ser igual ou diferente um do outro. Além disso, a porção hetero-cicloalquila pode ser substituída por um grupo substituinte cíclico através de uma ligação de espiro. Preferivelmente, é um grupo heterocicloalquilóxi de 4 a 10 membros que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes.

O "grupo C_{6-10} arilóxi" significa um grupo C_{6-10} aril-O-, e o grupo C_{6-10} arila é descrito acima.

O "grupo heteroarilóxi de 5 a 14 membros" significa um grupo heteroaril-O- de 5 a 14 membros, e heteroarila de 5 a 14 membros é descrito acima. Especialmente, exemplos do mesmo incluem um grupo pirimidinilóxi.

O "grupo C_{1-8}alquilcarbonilóxi" significa um grupo C_{1-8}alquil-C(O)-O-, e o C_{1-8}alquil é descrito acima. Especialmente, exemplos do mesmo incluem um grupo metilcarbonilóxi, um grupo etilcarbonilóxi e um grupo propil-carbonilóxi.

O "grupo C_{2-8} alquenilcarbonilóxi " significa um grupo C_{2-8} alquenil-C(O)-O-, e o C_{2-8} alquenila é descrito acima. Especialmente, exemplos do mesmo incluem um grupo 2-metil-2-butenoilóxi.

O "grupo heterocicloalquilcarbonilóxi de 4 a 10 membros" signifi-

ca um grupo heterocicloalquil-C(O)-O- de 4 a 10 membros, e o heterocicloalquila de 4a 10 membros é descrito acima.

O "grupo $(C_{1-8}alquil)_x$-aminocarbonilóxi", em que x é um símbolo definido nas reivindicações, significa um grupo NH2C(O)-O-, um grupo $NH(C_{1-8}alquil)$-C(O)-O-, ou um grupo $N(C_{1-8}alquil)_2$-C(O)-O-. Especialmente, exemplos do mesmo incluem um grupo metilamino-carbonilóxi, um grupo etilamino-carbonilóxi e um grupo propilamino-carbonilóxi.

O "grupo $(C_{1-8}alquil)_x$-aminocarbonilóxi que pode ser substituído" significa um grupo $(C_{1-8}alquil)_x$-aminocarbonilóxi não substituído ou um grupo $(C_{1-8}alquil)_x$-aminocarbonilóxi em que um ou dois átomos de hidrogênio no átomo de nitrogênio ou a porção alquila são substituído por um substituinte definido. Quando dois grupos substituintes estão presentes, cada grupo substituinte pode ser igual ou diferente um do outro.

O "grupo heterocicloalquilsulfonila contendo nitrogênio de 4 a 10 membros" significa o grupo heterocicloalquil-$S(O)_2$- contendo nitrogênio de 4 a 10 membros descritos acima. Especialmente, exemplos do mesmo incluem um morforino-sulfonila.

O "grupo heterocicloalquilsulfonila contendo nitrogênio de 4 a 10 membros que pode ser substituído" significa o grupo heterocicloalquilsulfonila contendo nitrogênio de 4 a 10 membros não substituído descrito acima ou o grupo heterocicloalquilsulfonilóxi contendo nitrogênio de 4 a 10 membros em que pelo menos um átomo de hidrogênio da porção hetero-cicloalquila contendo nitrogênio de 4 a 10 membros é substituído por um substituinte definido. Quando dois ou mais grupos substituintes estão presentes, cada grupo substituinte pode ser igual ou diferente um do outro. Preferivelmente, é um heterocicloalquilsulfonila contendo nitrogênio de 4 a 10 membros que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes.

O "grupo heterocicloalquilsulfonilóxi contendo nitrogênio de 4 a 10 membros" significa o grupo heterocicloalquil-$S(O)_2$-O- contendo nitrogênio de 4 a 10 membros descrito acima. Especialmente, exemplos do mesmo incluem um grupo morforino-sulfonilóxi e um grupo piperadino-sulfonilóxi.

O "grupo heterocicloalquilsulfonilóxi contendo nitrogênio de 4 a

10 membros que pode ser substituído" significa o grupo heterocicloalquilsulfonilóxi contendo nitrogênio de 4 a 10 membros não substituído descrito acima ou o grupo heterocicloalquilsulfonilóxi contendo nitrogênio de 4 a 10 membros em que pelo menos um átomo de hidrogênio da porção heterocicloalquila contendo nitrogênio de 4 a 10 membros é substituído por um substituinte definido. Quando dois ou mais grupos substituintes estão presentes, cada grupo substituinte pode ser igual ou diferente um do outro. Preferivelmente, é um heterocicloalquilsulfonilóxi contendo nitrogênio de 4 a 10 que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes.

O "grupo C_{1-8}alquilsulfonilóxi" significa um grupo C_{1-8}alquil-S $(O)_2$-O-, e o C_{1-8}alquil é descrito acima.

O "grupo C_{1-8}alquilsulfonilóxi que pode ser substituído" significa o grupo C_{1-8}alquilsulfonilóxi não substituído descrito acima ou um grupo C_{1-8} alquilsulfonilóxi em que pelo menos um átomo de hidrogênio da porção alquila é substituído por um substituinte definido. Quando dois ou mais grupos substituintes estão presentes, cada grupo substituinte pode ser igual ou diferente um do outro. Além disso, a porção alquila pode ser substituído por um grupo substituinte cíclico através de uma ligação de espiro. Preferivelmente, é um grupo C_{1-8} alquilsulfonilóxi que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes. Especialmente, exemplos do mesmo incluem um grupo trifluorometilsulfonilóxi.

O "grupo $(C_{1-8}alquil)_x$-aminossulfonilóxi" em que x é um símbolo definido nas reivindicações, significa um grupo $NH_2S(O)_2$-, um grupo $N(C_{1-8}alquil)S(O)_2$-, ou um $N(C_{1-8}alquil)_2S(O)_2$-. Especialmente, exemplos do mesmo incluem um grupo N-metilaminossulfonilóxi.

O "grupo C_{1-8}alquiltio" significa um grupo C_{1-8}alquil-S-, e o grupo C_{1-8}alquil é descrito acima. Exemplos do mesmo incluem metiltio, etiltio, n-propiltio, i-propiltio, n-butiltio, s-butiltio, i-butiltio, t-butiltio, n-pentiltio, 3-metilbutiltio, 2-metilbutiltio, 1-metilbutiltio, 1-etilpropiltio, n-hexiltio, 4-metilpentiltio, 3-metilpentiltio, 2-metilpentiltio, 1-metilpentiltio, 3-etilbutiltio, e 2-etilbutiltio e similares. Preferivelmente, é um grupo C_{1-6}alquiltio, e mais preferivelmente um grupo C_{1-3}alquiltio.

O "grupo C_{1-8}alquiltio que pode ser substituído" significa um grupo não substituído C_{1-8}alquiltio ou um grupo C_{1-8} alquiltio em que pelo menos um átomo de hidrogênio da porção alquila é substituído por um substituinte definido. Quando dois ou mais grupos substituintes estão presentes, cada grupo substituinte pode ser igual ou diferente um do outro. Além disso, a porção alquila pode ser substituído por um grupo substituinte cíclico através de uma ligação de espiro. Preferivelmente, é um grupo C_{1-8} alquiltio que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes.

O "grupo C_{1-8}alquilsulfonila" significa um grupo C_{1-8}alquil-S $(O)_2$-, e o grupo C_{1-8}alquil é descrito acima. Especialmente, exemplos do mesmo incluem um grupo metilsulfonila, um grupo etilsulfonila e um grupo n-propilsulfonila. Preferivelmente, é um grupo C1-6 alquilsulfonila, e mais preferivelmente um grupo C_{1-3}alquilsulfonila.

O "grupo C_{1-8}alquilsulfinila" significa um grupo C_{1-8}alquil-S (O) -, e o grupo C_{1-8}alquil é descrito acima. Especialmente, exemplos do mesmo incluem um grupo metilsulfinila, um grupo etilsulfinila e um grupo n-propilsulfinila. Preferivelmente, é um grupo C_{1-6}alquilsulfinila, e mais preferivelmente um grupo C_{1-3}alquilsulfinila.

O "grupo C_{1-8}alquilsulfonila que pode ser substituído" significa o grupo C_{1-8}alquilsulfonila não substituído descrito acima ou um grupo C_{1-8} alquilsulfonila em que pelo menos um átomo de hidrogênio da porção alquila é substituído por um substituinte definido. Quando dois ou mais grupos substituintes estão presentes, cada grupo substituinte pode ser igual ou diferente um do outro. Preferivelmente, é um grupo C_{1-8} alquilsulfonila que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes.

O "grupo C_{1-8}alquilsulfinila que pode ser substituído" significa o grupo C_{1-8}alquilsulfinila não substituído descrito acima ou um grupo C_{1-8}alquilsulfinila em que pelo menos um átomo de hidrogênio da porção alquila é substituído por um substituinte definido. Quando dois ou mais grupos substituintes estão presentes, cada grupo substituinte pode ser igual ou diferente um do outro. Preferivelmente, é um grupo C_{1-8}alquilsulfinila que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes.

O "grupo heterocicloalquilsulfonila de 4 a 10 membros" significa um grupo heterocicloalquil-S $(O)_2$ de 4 a 10 membros , e o hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros é descrito acima.

O "grupo heterocicloalquilsulfonila de 4 a 10 membros que pode ser substituído" significa o grupo heterocicloalquilsulfonila de 4 a 10 membros não substituídos descritos acima ou um grupo heterocicloalquilsulfonila de 4 a 10 membros em que pelo menos um átomo de hidrogênio da porção hetero-cicloalquila é substituído por um substituinte definido. Quando dois ou mais grupos substituintes estão presentes, cada grupo substituinte pode ser igual ou diferente um do outro. Além disso, a porção hetero-cicloalquila pode ser substituída por um grupo substituinte cíclico através de uma ligação de espiro. Preferivelmente, é um grupo heterocicloalquilsulfonila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes.

O "grupo $(C_{1-8}alquil)_x$-aminossulfonila", em que x é um símbolo definido nas reivindicações, significa um grupo NH_2-S $(O)_2$-, um grupo C_{1-8}alquilamino-S $(O)_2$-, ou um grupo $(C_{1-8}alquil)_2$amino-S $(O)_2$- e o C_{1-8}alquil é descrito acima. Especialmente, exemplos do mesmo incluem um grupo aminossulfonila, um grupo metilaminossulfonila e um grupo dimetilaminossulfonila.

O "grupo $(C_{1-8}alquil)_x$-aminossulfonila que pode ser substituído" significa um grupo não substituído aminossulfonila ou um grupo $(C_{1-8}alquil)_x$-aminossulfonila em que um ou dois átomos de hidrogênio no átomo de nitrogênio ou a porção alquila são substituído por um substituinte definido. Quando dois grupos substituintes estão presentes, cada grupo substituinte pode ser igual ou diferente um do outro.

O "grupo C_{1-8} alcoxicarbonil $(C_{0-8}alquil)$ amino" significa um grupo C_{1-8} alcóxi-C(O)-NH- ou um grupo C_{1-8} alcóxi-C(O)-N(C_{1-8}alquil)-, em que o grupo C_{1-8} alcóxi e $(C_{1-8}alquil)$ são descrito acima. Especialmente, exemplos do mesmo incluem a metoxicarbmamoíla grupo e um grupo N-etilcarbonil-N-metil-amino.

O "grupo C_{1-8} alcoxicarbonil $(C_{0-8}alquil)$ amino que pode ser substituído" significa o grupo C_{1-8} alcoxicarbonil $(C_{0-8}alquil)$ amino não substi-

tuído descrito acima, ou um grupo C_{1-8} alcoxicarbonil (C_{0-8}alquil) amino, em que pelo menos um átomo de hidrogênio da porção alquila é substituído por um substituinte definido. Quando dois ou mais grupos substituintes estão presentes, cada grupo substituinte pode ser igual ou diferente um do outro. Preferivelmente, é um C_{1-8} alcoxicarbonil (C_{0-8}alquil) amino grupo que pode ser substituído por 1 a 3.

O "grupo C_{1-8} alcoxicarbonil (C_{0-8}alquil) aminossulfonila" significa um grupo C_{1-8} alcóxi-C(O)-NHS$(O)_2$- ou um grupo C_{1-8} alcóxi-C(O)-N(C_{1-8}alquil)S$(O)_2$-, em que o grupo C_{1-8} alcóxi grupo e C_{1-8}alquil são descrito acima. Especialmente, exemplos do mesmo incluem um grupo metoxicarbonilaminossulfonila e um grupo etoxicarbonil-N-metil-aminossulfonila.

O "grupo C_{6-10} ariloxicarbonil (C_{0-8}alquil) amino" significa um grupo C_{6-10} aril-O-C(O)-NH- ou um grupo C_{6-10} aril-O-C(O)-N(C_{1-8}alquil)-, em que o grupo C_{6-10} arila e C_{1-8}alquil são descrito acima. Especialmente, exemplos do mesmo incluem um grupo feniloxicarbonilamino e um grupo N-metil-N-feniloxicarbonil-amino.

O "grupo C_{6-10} ariloxicarbonil (C_{0-8}alquil) amino que pode ser substituído" significa o grupo C_{6-10} ariloxicarbonil (C_{0-8}alquil) amino não substituído descrito acima ou o grupo C_{6-10} ariloxicarbonil (C_{0-8}alquil) amino em que pelo menos um átomo de hidrogênio da porção arila é substituído por um substituinte definido. Quando dois ou mais grupos substituintes estão presentes, cada grupo substituinte pode ser igual ou diferente um do outro. Preferivelmente, é um grupo C_{6-10} ariloxicarbonil (C_{0-8} alquil) amino que pode ser substituído por 1 a 3.

O "grupo C_{6-10} arila (C_{0-8}alquil) aminocarbonil (C_{0-8}alquil) amino" significa um grupo C_{6-10} arila NHC(O)NH-, um grupo C_{6-10} aril-N(C_{1-8}alquil)-C(O)NH-, um grupo C_{6-10} aril-N(C_{1-8}alquil)-C(O)N(C_{1-8}alquil)-, ou um grupo C_{6-10} aril-NH-C(O)N(C_{1-8}alquil)-, em que o grupo C_{6-10} arila e C_{1-8}alquil são descrito acima. Especialmente, exemplos do mesmo incluem a fenilaminocarbonilamino grupo e um grupo fenilaminocarbonil (N-metil)amino.

O "grupo C_{6-10} arila (C_{0-8}alquil) aminocarbonil (C_{0-8}alquil) amino que pode ser substituído" significa o grupo C_{6-10} arila (C_{0-8}alquil) aminocar-

bonil (C_{0-8}alquil) amino não substituído descrito acima ou o grupo C_{6-10} arila (C_{0-8}alquil) aminocarbonil (C_{0-8}alquil) amino em que pelo menos um átomo de hidrogênio da porção arila é substituído por um substituinte definido. Quando dois ou mais grupos substituintes estão presentes, cada grupo substituinte pode ser igual ou diferente um do outro. Preferivelmente, é um grupo C_{6-10} aril (C_{0-8} alquil) aminocarbonil (C_{0-8} alquil) amino que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes.

O "grupo C_{6-10} arila (C_{0-8}alquil) aminocarbonilóxi" significa um grupo C_{6-10} aril-NHC(O)-O-, ou um grupo C_{6-10} aril-N(C_{1-8}alquil)-C(O)-O-, em que o grupo C_{6-10} arila e C_{1-8}alquil são descrito acima. Especialmente, exemplos do mesmo incluem um grupo fenilaminocarbonilóxi e um grupo fenilaminocarbonil (N-metil) amino carbonilóxi.

O "grupo C_{6-10} arila (C_{0-8}alquil) aminocarbonilóxi que pode ser substituído" significa o grupo C_{6-10} arila (C_{0-8}alquil) aminocarbonilóxi não substituído descrito acima ou o grupo C_{6-10} arila (C_{0-8}alquil) aminocarbonilóxi em que pelo menos um átomo de hidrogênio da porção arila é substituído por um substituinte definido. Quando dois ou mais grupos substituintes estão presentes, cada grupo substituinte pode ser igual ou diferente um do outro. Preferivelmente, é um grupo C_{6-10} aril (C_{0-8} alquil) aminocarbonilóxi que pode ser substituído por 1 a 3.

O "grupo C_{1-8}alquilsulfonila (C_{0-8}alquil) amino" significa um grupo C_{1-8}alquil-$S(O)_2$-NH-, ou um grupo C_{1-8}alquil-$S(O)_2$-N(C_{1-8}alquil)-. Especialmente, exemplos do mesmo incluem um grupo metilsulfonilamino e um grupo metilsulfonil-(N-metil)amino.

O "grupo C_{2-8} alquenilóxi" significa um grupo C_{2-8} alquenil-O-, em que o grupo C_{2-8} alquenila é descrito acima. Exemplos específicos do grupo C_{2-8} alquenilóxi incluem um grupo vinilóxi e um grupo alilóxi.

Preferivelmente, todos os A^1, A^2, A^3, A^4, A^7, A^8, A^9 e A^{10} são C, ou qualquer um de A^2, A^4, A^7 e A^9 é N e os restantes são C (com a condição de que, quando A^2, A^4, A^7 ou A^9 é N, eles não tenham um grupo substituinte R^2, R^4, R^7 ou R^9). Mais preferivelmente, todos eles são C, ou A^4 é N enquanto os restantes são C, ainda mais preferivelmente, todos eles são C, ou A^4, A^7, e

A^9 é N e os restantes são C (com a condição de que, quando A^4, A^7, ou A^9 é N, eles não tenham um grupo substituinte R^4, R^7, R^9).

A^5 é preferivelmente NR^5 ou O, mais preferivelmente NR^5, ainda mais preferivelmente NH.

R^1 é preferivelmente

[1] um átomo de hidrogênio,

[2] um átomo de halogênio,

E mais preferivelmente

[1] um átomo de hidrogênio,

[2] um átomo de flúor,

[3] um átomo de cloro.

R^{10} é preferivelmente um átomo de hidrogênio.

R^2 é preferivelmente

[1] um átomo de hidrogênio,

[2] um grupo C_{1-5}alquila,

[3] um ciano,

[4] um átomo de halogênio,

E mais preferivelmente

[1] um átomo de hidrogênio,

[2] um grupo C_{1-3}alquila,

[3] um átomo de flúor,

[4] um átomo de cloro,

[5] um átomo de bromo.

E ainda mais preferivelmente

[1] um átomo de hidrogênio,

[2] um átomo de halogênio,

Ainda mais preferivelmente

[1] um átomo de hidrogênio,

R^4 é preferivelmente

[1] um átomo de hidrogênio,

[2] um grupo C_{1-5}alquil que pode ser substituído por 1 a 11 átomos de halogênio,

[3] um grupo C_{3-6} cicloalquila,

[4] um ciano,

[5] um átomo de halogênio,

[6] um grupo $(C_{1-3}alquil)_{m4b}$-amino (m4b: 0~2),

[7] um hidróxi,

[8] um grupo C_{1-5} alcóxi que pode ser substituído por 1-4 hidroxi(s),

e mais preferivelmente

[1] um átomo de hidrogênio,

[2] um grupo C_{1-3}alquil que pode ser substituído por 1 a 7 membros de halogênio,

[3] um grupo C_{3-5} cicloalquila,

[4] um ciano,

[5] um átomo de flúor,

[6] um átomo de bromo,

[7] um grupo amino $(C1-3alquil)_{m4b}$-amino,

[8] um hidróxi,

[9] um grupo C_{1-3} alcóxi que pode ser substituído por 1-2 hidroxi(s).

e mais preferivelmente

[1] um átomo de hidrogênio,

[2] um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por pelo menos um átomo de halogênio,

[3] um grupo C_{3-8} cicloalquila,

[4] um ciano,

[5] um átomo de halogênio,

[6] um hidróxi,

[7] um grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por um hidróxi,

Ainda mais preferivelmente

[1] um átomo de hidrogênio,

[2] um átomo de halogênio,

R^5 é preferivelmente

[1] um átomo de hidrogênio,

[2] um grupo C_{1-5}alquil que pode ser substituído por 1 a 5 substituintes de R^{5A},

[3] um grupo C_{1-5}alquilsulfonila,

e mais preferivelmente

[1] um átomo de hidrogênio,

[2] um grupo C_{1-3}alquil que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes de R^{5A},

[3] um grupo C_{1-3}alquilsulfonila.

Ainda mais preferivelmente

[1] um átomo de hidrogênio,

[2] um grupo C_{1-8} alquila,

Ainda mais preferivelmente

[1] um átomo de hidrogênio.

R^{5A} é preferivelmente

[1] um grupo C_{1-5} alcoxicarbonila,

[2] um hidróxi,

[3] um grupo C_{1-5} alcóxi,

[4] um grupo $(C_{1-5}alquil)_{m5}$-amino (m5: 0-2),

[5] um C_6 aril,

[6] um grupo C_{1-5}alquiltio,

e mais preferivelmente

[1] um grupo C_{1-3} alcoxicarbonila,

[2] um hidróxi,

[3] um grupo C_{1-3} alcóxi,

[4] um grupo $(C_{1-3}alquil)_{m5}$-amino (m5: 0-2),

[5] um grupo C_{1-3}alquiltio,

ainda mais preferivelmente

[1] um hidróxi,

[2] um grupo C_{1-5} alcóxi,

[3] um grupo $(C_{1-5}alquil)_{m5}$-amino (m5: 0-2),

[4] um grupo C_{1-5}alquiltio.

R^6 e $R^{6'}$ são preferivelmente

[1] um grupo C_{1-8} alquila,

Considerados juntamente com os átomos de carbono aos quais eles são ligados para formar

[2] um grupo C_{3-8} cicloalquila,

[3] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros,

mais preferivelmente

[1] um grupo C_{1-3}alquila,

Considerados juntamente com os átomos de carbono aos quais eles são ligados para formar

[2] um grupo C_{3-6} cicloalquila,

[3] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 6 membros,

ainda mais preferivelmente

[1] uma metila,

Considerado juntamente com os átomos de carbono aos quais eles são ligados para formar

[2] um ciclopentano,

[3] um tetra-hidropirano,

[4] ou uma piperidina.

R^7 é preferivelmente

[1] um átomo de hidrogênio,

[2] um átomo de flúor,

[3] um átomo de bromo,

[4] um átomo de cloro,

[5] um grupo C_{1-5} alcóxi que pode ser substituído por 1 a 4 substituintes de R^{7A},

e mais preferivelmente

[1] um átomo de hidrogênio,

[2] um átomo de halogênio,

E ainda mais preferivelmente

[1] um átomo de hidrogênio,

[2] um átomo de flúor,

[3] um átomo de bromo,

[4] um átomo de cloro,

e ainda mais preferivelmente

[1] um átomo de hidrogênio.

R^{7A} é preferivelmente

[1] um grupo $(C_{1-5}alquil)_{m7}$-amino (m7: 0~2),

[2] um hidróxi,

[3] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 6 membros que pode ser substituído por grupo C_{1-5}alquila, e mais preferivelmente.

[1] um grupo $(C_{1-3}alquil)_{m7}$-amino (m7: 2),

[2] um hidróxi,

[3] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 6 membros que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-3}alquila

R^3 é preferivelmente

[1] um átomo de hidrogênio,

[2] um grupo C_{1-5}alquil que pode ser substituído por 1 a 11 átomos de halogênio,

[3] um ciano,

[4] um grupo $(C_{1-5}alquil)_{m3a}$-aminocarbonila (m3a: 0~2) que pode ser substituído por 1 a 5 substituintes de R^{3A},

[5] uma hidroxicarbonila,

[6] um grupo C_{1-5}alquilcarbonila que pode ser substituído por 1 a 4 hidróxi(s),

[7] um átomo de halogênio,

[8] um grupo $(C_{1-3}alquil)_{m3b}$-amino (m3b: 0~2) que pode ser substituído por 1 a 2 C_6 aril(s),

[9] um grupo C_{1-5}alquil carbonil (C_{0-3}alquil) amino que pode ser substituído por 1 a 2 C_6 aril(s) ou 1 a 2 C_6 arilóxi(s),

[10] um grupo C_6 arilcarbonil (C_{0-3}alquil) amino que pode ser substituído por 1 a 5 grupos C_{1-3}alquila que pode ser substituído por 1 a 7 membros de halogênio,

[11] um grupo $(C_{1-3}alquil)_{m3c}$-aminocarbonil(C_{0-3}alquil) amino

(m3c: 0-1) que pode ser substituído por um C_6 aril,

[12] um nitro,

[13] um hidróxi,

[14] um grupo C_{1-5} alcóxi que pode ser substituído por 1 a 4 substituintes de R^{3B}(s),

[15] um grupo heterocicloalquilóxi de 4 a 6 membros,

[16] um heteroariloxi de 6 membros,

[17] um grupo $(C_{1-5}alquil)_{m3e}$-aminocarbonilóxi ($_{m3e}$: 0~2) que pode ser substituído por 1 a 3 C_6 aril(s),

[18] um grupo hetero-cicloalquilaminocarbonila contendo nitrogênio de 4 a 6 membros,

[19] um grupo C_{1-5}alquiltio,

[20] um grupo heteroarila de 5 a 6 membros que pode ser substituído por 1 a 4 grupos C_{1-5}alquil que pode ser substituído por 1 a 3 grupos C_{1-5} alcóxi

[21] um grupo C_{1-3} alcoxicarbonil (C_{0-3}alquil) amino que pode ser substituído por um grupo C_{1-3} alcóxi,

[22] um grupo C_6 ariloxicarbonil (C_{0-3}alquil) amino que pode ser substituído por 1 a 3 grupos C_{1-3}alquil que pode ser substituído por 1 a 9 átomos de halogênio,

[23] um grupo C_6 ariloxicarbonil (C_{0-3}alquil) aminocarbonil (C_{0-3}alquil) amino que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes de R^{3C},

[24] um grupo C_{3-6} cicloalquila (C_{0-3}alquil) aminocarbonilóxi, e

[25] um grupo C_6 arila (C_{0-3}alquil) aminocarbonilóxi que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste em um grupo C_{1-5}alquil e um grupo(s) C_{1-5} alcóxi.

R^3 é mais preferivelmente

[1] um átomo de hidrogênio,

[2] um grupo C_{1-3}alquil que pode ser substituído por 1 a 7 membros de halogênio,

[3] um ciano,

[4] um grupo $(C_{1-4}alquil)_{m3a}$-aminocarbonila (m3a: 0~1) que pode

ser substituído por 1 a 4 substituintes de R^{3A},

[5] um hidroxicarbonila,

[6] um átomo de halogênio,

[7] um grupo C_{1-4}alquil carbonil (C_{1-3}alquil) amino que pode ser substituído por 1 a 2 C_6 aril(s) ou 1 a 2 C_6 arilóxi(s),

[8] um grupo C_6 arilcarbonil (C_{0-3}alquil) amino que pode ser substituído por um grupo C_{1-3}alquil que pode ser substituído por 1 a 7 membros de halogênio,

[9] um nitro,

[10] um hidróxi,

[11] um grupo C_{1-4} alcóxi que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes de R^{3B},

[12] um grupo heterocicloalquilóxi 4 membros,

[13] um grupo (C_{1-3}alquil)$_{m3e}$-aminocarbonilóxi ($_{m3e}$:1) que pode ser substituído por um grupo(s) C_6 arila,

[14] um grupo hetero-cicloalquilaminocarbonila contendo nitrogênio de 6 membros,

[15] um grupo C_{1-3}alquiltio,

[16] um grupo heteroarila de 5 membros que pode ser substituído por um grupo C_{1-5}alquil que pode ser substituído por um grupo C_{1-3} alcóxi,

[17] um grupo C_6 ariloxicarbonil (C_{0-3}alquil) aminocarbonil (C_{0-3}alquil)amino que pode ser substituído por um substituinte de R^{3C},

[18] um grupo C_6 cicloalquila (C0-2alquil) aminocarbonilóxi, e

[19] um grupo C_6 arila (C_{0-3}alquil) aminocarbonilóxi que pode ser substituído por 1 a 2 substituintes selecionados do grupo que consiste em um grupo C_{1-4}alquil e um grupo C_{1-3} alcóxi.

R^3 é ainda mais preferivelmente

[1] um átomo de hidrogênio,

[2] um ciano,

[3] um átomo de halogênio,

R^3 é, todavia, ainda mais preferivelmente

[1] um ciano,

[2] um átomo de halogênio.

R^{3A} é preferivelmente

[1] um C_6 aril,

[2] um grupo C_{1-5} alcóxi,

[3] um grupo heteroarila de 5 a 6 membros,

[4] um C_6 arilsulfonila.

R^{3B} é preferivelmente

[1] um hidróxi,

[2] um grupo C_{1-5} alcóxi,

[3] um grupo C_6 arila (C_{0-3}alquil) aminocarbonila,

[4] um grupo (C_{1-3}alquil)$_{m3d}$-amino (m3d: 0~2),

[5] um átomo de halogênio,

mais preferivelmente

[1] um hidróxi,

[2] um grupo C_{1-5} alcóxi.

R^{3C} é preferivelmente

[1] um grupo C_{1-5}alquil que pode ser substituído por 1 a 11 átomos de halogênio,

[2] um grupo C_{1-5} alcóxi,

mais preferivelmente

[1] um grupo C_{1-4}alquil que pode ser substituído por 1-9 átomo(s) de halogênio,

[2] um grupo C_{1-3} alcóxi.

R^8 é preferivelmente

[1] um átomo de hidrogênio,

[2] um grupo C_{1-5}alquil que pode ser substituído por 1 a 5 substituintes de R^{8A},

[3] um grupo C_{2-5} alquenila,

[4] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 6 membros que pode ser substituído por 1 a 4 substituintes de R^{8B},

[5] um grupo heteroarila de 5 a 6 membros que pode ser substituído por 1 a 4 grupos C_{1-8} alquila,

[6] um grupo $(C_{1-5}alquil)_{m8g}$-aminocarbonila (m8g: 0~2) que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes de R^{8C},

[7] um grupo hetero-cicloalquila (C_{0-3}alquil) aminocarbonila de 4 a 6 membros que pode ser substituído por 1 a 2 grupos oxo,

[8] um grupo heterocicloalquilcarbonila contendo nitrogênio de 4 a 6 membros que pode ser substituído por 1 a 4 substituintes de R^{8D},

[9] uma hidroxicarbonila,

[10] um grupo C_{1-5} alcóxi (C_{0-3}alquil) aminocarbonila que pode ser substituído por 1-3 grupo(s) hidróxi,

[11] um átomo de halogênio,

[12] um grupo $(C_{1-5}alquil)_{m8j}$-amino (m8j:0~2) que pode ser substituído por 1 a 2 substituintes de R^{8H},

[13] um hidroxil,

[14] um grupo C_{1-5} alcóxi que pode ser substituído por 1 a 4 substituintes de R^{8E},

[15] um grupo heterocicloalquilóxi de 4 a 6 membros que pode ser substituído por 1 a 5 substituintes de R^{8F},

[16] um heteroarilóxi grupo de 6 membros,

[17] um grupo $(C_{1-5}alquil)_{m8l1}$-aminossulfonilóxi (m8l1:0-2),

[18] um grupo C_{1-5}alquil tio que pode ser substituído por 1 a 4 substituintes de R^{8I},

[19] um grupo C_{1-5}alquilsulfonila que pode ser substituído por 1 a 4 substituintes de R^{8G},

[20] um grupo heterocicloalquilsulfonila de 6 membros que pode ser substituído por um grupo C_{1-3}alquila,

[21] um grupo C_{2-5} alquenilóxi, e

[22] um grupo C_{1-3}alquilsulfonilóxi que pode ser substituído por 1 a 7 membros de halogênio.

e mais preferivelmente

[1] um átomo de hidrogênio,

[2] um grupo C_{1-3}alquil que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes de R^{8A},

[3] um grupo C2-4 alquenila,

[4] um grupo hetero-cicloalquila de 6 membros que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes de R^{8B},

[5] um grupo heteroarila de 5 a 6 membros que pode ser substituído por 1 a 2 grupos C_{1-3}alquila

[6] um grupo $(C_{1-3}alquil)_{m8g}$-aminocarbonila (m8g: 0~2) que pode ser substituído por 1 a 2 substituintes de R^{8C},

[7] um grupo hetero-cicloalquila (C_{0-1}alquil) aminocarbonila de 4 a 6 membros que pode ser substituído por 1 a 2 grupos oxo,

[8] um grupo heterocicloalquilcarbonila contendo nitrogênio de 6 membros que pode ser substituído por 1 a 2 substituintes de R^{8D},

[9] uma hidroxicarbonila,

[10] um grupo C_{1-3} alcóxi (C_{0-3}alquil) aminocarbonila que pode ser substituído por 1 a 2 grupos hidróxi,

[11] um átomo de bromo,

[12] um grupo $(C_{1-3}alquil)_{m8j}$-amino (m8j:0~2) que pode ser substituído por 1 a 2 substituintes de R^{8H},

[13] um hidroxil,

[14] um grupo C_{1-5} alcóxi que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes de R^{8E},

[15] um grupo heterocicloalquilóxi de 4 a 6 membros que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes de R^{8F},

[16] um grupo heteroarilóxi de 6 membros,

[17] um grupo $(C_{1-3}alquil)_{m8l1}$-aminossulfonilóxi (m8l1:0-2),

[18] um grupo C_{1-3}alquil tio que pode ser substituído por 1 a 2 substituintes de R^{8I},

[19] um grupo C_{1-3}alquilsulfonila que pode ser substituído por 1 a 2 substituintes de R^{8G},

[20] um grupo heterocicloalquilsulfonila de 6 membros que pode ser substituído por um grupo C_{1-3}alquila,

[21] um grupo C_{2-3} alquenilóxi, e

[22] um grupo trifluorometilsulfonilóxi,

ainda mais preferivelmente

[1] um átomo de hidrogênio,

[2] um grupo C_{1-3}alquil que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes de R^{8A},

[3] um grupo hetero-cicloalquila de 6 membros que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes de R^{8B},

[4] um grupo heteroarila de 5 a 6 membros que pode ser substituído por 1 a 2 grupos C_{1-3}alquila,

[5] um grupo hetero-cicloalquila (C_{0-1}alquil) aminocarbonila de 4 a 6 membros que pode ser substituído por 1 a 2 grupos oxo,

[6] um grupo heterocicloalquilcarbonila contendo nitrogênio de 6 membros que pode ser substituído por 1 a 2 substituintes de R^{8D},

[7] um grupo (C_{1-3}alquil)$_{m8j}$-amino (m8j:0~2) que pode ser substituído por 1 a 2 substituintes de R^{8H},

[8] um hidroxil,

[9] um grupo C_{1-5} alcóxi que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes de R^{8E},

[10] um grupo heterocicloalquilóxi de 4 a 6 membros que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes de R^{8F},

[11] um grupo heteroarilóxi de 6 membros,

[12] um grupo C_{1-3}alquil tio que pode ser substituído por 1 a 2 substituintes de R^{8I},

[13] um grupo C_{1-3}alquilsulfonila que pode ser substituído por 1 a 2 substituintes de R^{8G}, e

[14] um grupo C_{2-3} alquenilóxi,

mais preferivelmente

[1] um átomo de hidrogênio,

[2] um grupo C_{1-3}alquil que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes de R^{8A},

[3] um grupo hetero-cicloalquila de 6 membros que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes de R^{8B},

[4] um grupo (C_{1-3}alquil)$_{m8j}$-amino (m8j:0~2) que pode ser substi-

tuído por 1 a 2 substituintes de R^{8H},

[5] um grupo C_{1-5} alcóxi que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes de R^{8E}, e

[6] um grupo heterocicloalquilóxi de 4 a 6 membros que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes de R^{8F},

Ainda mais preferivelmente

[1] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais R^{8B} descrito abaixo,

Todavia ainda mais preferivelmente

[1] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por pelo menos um átomo de halogênio, grupo C_{1-8}alquila, ou um oxo.

R^{8A} é preferivelmente

[8A-1] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 6 membros que pode ser substituído por 1 a 4 substituintes de R^{8A1},

[8A-2] um grupo $(C_{1-5}alquil)_{m8a}$-amino (m8a:0~2) que pode ser substituído por 1 a 11 átomos de halogênio, e

[8A-3] um hidróxi;

R^{8A} é mais preferivelmente

[8A-1] um grupo hetero-cicloalquila de 6 que pode ser substituído por 1 a 2 substituintes de R^{8A1},

[8A-2] um grupo $(C_{1-3}alquil)_{m8a}$-amino (m8a:0~2) que pode ser substituído por 1 a 11 átomos de halogênio, e

[8A-3] um hidróxi;

R^{8A1} é preferivelmente

[8A1-1] um grupo C_{1-5}alquila,

[8A1-2] um grupo C_{1-5}alquilsulfonila,

[8A1-3] um grupo $(C_{1-5}alquil)_{m8b}$-aminossulfonila (m8b: 0~2), ou

[8A1-4] um grupo oxo,

mais preferivelmente

[8A1-1] um grupo C_{1-3}alquila,

[8A1-2] um grupo C_{1-3}alquilsulfonila, ou

[8A1-3] um grupo (C_{1-3}alquil)$_{m8b}$- aminossulfonila (m8b: 0),

R^{8B} é preferivelmente

[8B-1] um grupo C_{1-6}alquil que pode ser substituído por 1 a 13 substituintes de R^{8B1},

[8B-2] um grupo C2-6 alquinila,

[8B-3] um grupo C_{3-6} cicloalquila que pode ser substituído por [1] ciano(s) ou [2] grupo(s) C_{1-6}alquila,

[8B-4] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 6 membros que pode ser substituído por 1 a 10 substituintes de R^{8B2},

[8B-5] um grupo C_{1-6} alcóxi que pode ser substituído por 1 a 5 substituintes selecionados do grupo que consiste em [1] um grupo C_{1-5} alcóxi e [2] um grupo C_{3-6} cicloalquila,

[8B-6] um grupo C_{1-5} alcoxicarbonila,

[8B-7] um grupo C_{1-5}alquilsulfonila,

[8B-8] um grupo heteroarilsulfonila de 5 a 6 membros,

[8B-9] um ciano,

[8B-10] um grupo C_{1-6} alcanoíla que pode ser substituído por 1 a 2 substituintes de R^{8B3},

[8B-11] um grupo C_{3-8} cicloalquilcarbonila,

[8B-12] um grupo (C_{1-5}alquil)$_{m8c}$-aminossulfonila (m8c:0-2),

[8B-13] um grupo C_{1-6}alquilsulfonila (C_{0-6}alquil) amino,

[8B-14] um grupo (C_{1-8} alquil)m8d-amino (m8d:0-2) que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes de R^{8B4},

[8B-15] um hidróxi,

[8B-16] um grupo (C_{1-6}alquil)$_{m8e}$-aminocarbonila (m8e:0-2), ou

[8B-17] um grupo C_{1-4} alcoxicarbonilamino

Mais preferivelmente

[8B-1] um grupo C_{1-5}alquil que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes de R^{8B1},

[8B-2] um grupo C_{2-5} alquinila,

[8B-3] um grupo C_{3-5} cicloalquila que pode ser substituído por [1] um ciano ou [2] um grupo C_{1-6}alquila,

[8B-4] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 6 membros que pode ser substituído por 1 a 8 substituintes de R^{8B2},

[8B-5] um grupo C_{1-5} alcóxi que pode ser substituído por 1 a 2 substituintes selecionados do grupo que consiste em [1] um grupo C_{1-3} alcóxi e [2] um grupo C_{3-6} cicloalquila,

[8B-6] um grupo C_{1-3}alquilsulfonila,

[8B-7] um ciano,

[8B-8] um grupo C_{1-6} alcanoíla que pode ser substituído por um substituinte de R^{8B3},

[8B-9] um grupo C_{3-5} cicloalquilcarbonila,

[8B-10] um grupo $(C_{1-3}alquil)_{m8c}$-aminossulfonila (m8c:1-2),

[8B-11] um grupo C_{1-3}alquilsulfonila (C_{0-3}alquil) amino,

[8B-12] um grupo $(C_{1-5}alquil)_{m8d}$-amino (m8d:0-1) que pode ser substituído por 1 a 2 substituintes de R^{8B4},

[8B-13] um hidróxi, ou

[8B-14] um grupo $(C_{1-3}alquil)_{m8e}$-aminocarbonila (m8e:0-1).

R^{8B1} é preferivelmente

[8B1-1] um grupo C_{3-6} cicloalquila,

[8B1-2] um hidróxi,

[8B1-3] um grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por 1 a 2 grupos C_{1-5} alcóxi, ou

[8B1-4] um ciano,

Mais preferivelmente

[8B1-1] um grupo C_{3-5} cicloalquila,

[8B1-2] um hidróxi,

[8B1-3] um grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por 1 grupo C_{1-3} alcóxi, ou

[8B1-4] um ciano,

R^{8B2} é preferivelmente

[8B2-1] um átomo de halogênio,

[8B2-2] um C_{1-6}alquil grupo,

[8B2-3] an oxo,

[8B2-4] um hidróxi, ou

[8B2-5] um átomo de deutério,

mais preferivelmente

[8B2-1] um átomo de flúor,

[8B2-2] um grupo C_{1-3}alquila,

[8B2-3] um oxo, ou

[8B2-4] um hidroxil.

R^{8B3} é preferivelmente

[8B3-1] um grupo $(C_{1-6}alquil)_{m8f}$-amino (m8f:0-2),

mais preferivelmente

[8B3-1] um grupo $(C_{1-3}alquil)_{m8f}$-amino (m8f: 2).

R^{8B4} é preferivelmente

[8B4-1] um grupo C_{3-6} cicloalquila, ou

[8B4-2] um hidróxi;

R^{8C} é preferivelmente

[8C-1] um hidroxil,

[8C-2] um grupo $(C_{1-3}alquil)_{m8h}$-amino (m8h:0-1) que pode ser substituído por um grupo $(C_{1-3}alquil)_{m8i}$-aminossulfonila (m8i:0-2),

[8C-3] um grupo C_{1-3}alquilsulfonila,

R^{8D} é preferivelmente

[8D-1] um grupo C_{1-6}alquil que pode ser substituído por um substituinte de R^{8D1},

[8D-2] um grupo hidróxi,

[8D-3] um grupo C_{1-3}alquilsulfonila, ou

[8D-4] um grupo C_{1-4} alcoxicarbonila;

R^{8D1} é preferivelmente

[8D1-1] um grupo hidróxi, ou

[8D1-2] um grupo C_{1-3} alcóxi;

R^{8H} é preferivelmente

[8H-1] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 6 membros,

R^{8E} é preferivelmente

[8E-1] um grupo hidróxi,

[8E-2] um grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por 1 a 2 substituintes de R^{8E7},

[8E-3] um grupo C_{1-3}alquilsulfonila,

[8E-4] um grupo C_{1-4} alcoxicarbonila,

[8E-5] um grupo heterocicloalquilcarbonila contendo nitrogênio de 4 a 6 membros que pode ser substituído por 1 a 2 substituintes de R^{8E1},

[8E-6] um grupo $(C_{1-5}alquil)_{m8k1}$-amino (m8k1: 0~2) que pode ser substituído por um substituinte de R^{8E2},

[8E-7] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 6 membros que pode ser substituído por 1 a 4 substituintes de R^{8E3},

[8E-8] um grupo heteroarila de 5 a 6 membros,

[8E-9] um grupo $(C_{1-6}alquil)_{m8k2}$-aminocarbonila (m8k2: 0~2) que pode ser substituído por 1 a 2 substituintes de R^{8E6},

[8E-10] um grupo C_{1-5} alcóxi que pode ser substituído por um substituinte de R^{8E7},

[8E-11] um grupo C_{1-3}alquiltio,

[8E-12] um grupo C_{1-3}alquilsulfinila,

[8E-13] um C_{1-5}alquilsulfonila grupo,

[8E-14] um grupo C_{1-3}alquilsulfonila (C_{0-8}alquil) amino,

[8E-15] um grupo heterocicloalquilsulfonila (C_{0-3}alquil) amino de 4 a 6 membros que pode ser substituído por 1 a 3 grupos C_{1-5}alquil;

mais preferivelmente

[8E-1] um grupo $(C_{1-3}alquil)_{m8k1}$-amino (m8k1: 2) que pode ser substituído por um ou mais R^{8E2},

[8E-2] um grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por um ou mais R^{8E7},

[8E-3] um grupo C_{1-3}alquilsulfonila,

[8E-4] um grupo $(C_{1-5}alquil)_{m8k1}$-amino (m8k1: 0~2) que pode ser substituído por um substituinte de R^{8E2},

[8E-5] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 6 membros que pode ser substituído por 1 a 4 substituintes de R^{8E3},

[8E-6] um grupo heterocicloalquilsulfonilamino de 4 a 6 membros

que pode ser substituído por 1 a 2 grupos C_{1-3}alquil;

R^{8E1} é preferivelmente

[8E1-1] um grupo C_{1-4} alcoxicarbonila,

[8E1-2] um grupo C_{1-3} alcanoíla,

[8E1-3] um grupo C_{1-5}alquilsulfonila,

[8E1-4] um grupo $(C_{1-3}alquil)_{m8k3}$-aminossulfonila (m8k3: 0~2),

[8E1-5] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 6 membros;

R^{8E2} é preferivelmente

[8E2-1] um grupo hidróxi,

[8E2-2] um grupo C_{1-6} alcoxicarbonila,

[8E2-3] um grupo C_{3-6} cicloalquila que pode ser substituído por um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por um hidróxi,

[8E1-4] um grupo C_{1-5} alcanoíla que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste em [1] um grupo $(C_{1-3}alquil)_{m8k4}$-amino (m8k4: 0~2) e [2] um átomo de halogênio,

[8E2-5] um grupo $(C_{1-3}alquil)_{m8k5}$-aminocarbonila (m8k5: 0~2),

[8E2-6] um grupo C_{1-3}alquilsulfonila,

[8E2-7] um grupo $(C_{1-3}alquil)_{m8k6}$-aminossulfonila (m8k6: 0-1) que pode ser substituído por um grupo C_{1-4} alcoxicarbonila.

mais preferivelmente

[8E2-1] um grupo hidróxi.

R^{8E3} é preferivelmente

[8E3-1] um grupo C_{1-6}alquil que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste em [1] um grupo hidróxi ou [2] um grupo C_{1-3}alquilcarbonilóxi,

[8E3-2] um grupo C_{1-4}alquilcarbonilóxi,

[8E3-3] um grupo hidróxi,

[8E3-4] um grupo C_{3-5} cicloalquila,

[8E3-5] um grupo C_{1-4} alcoxicarbonila,

[8E3-6] um grupo C_{1-5}alquilsulfonila,

[8E3-7] um grupo $(C_{1-3}alquil)_{m8k8}$-aminocarbonila (m8k8: 0~2),

[8E3-8] um grupo C_{1-3} alcanoíla que pode ser substituído por um

hidróxi,

[8E3-9] um grupo oxo, ou

[8E3-10] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 6 membros que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes selecionados do grupo que consiste em [1] um grupo C_{1-3} alcanoíla, [2] um C_{1-4} alcoxicarbonila grupo, ou [3] um grupo C_{1-3}alquilsulfonila;

mais preferivelmente

[8E3-1] um grupo $(C_{1-3}alquil)_{m8k8}$-aminocarbonila (m8k8: 0~2), ou

[8E3-2] um grupo oxo;

R^{8E4} é preferivelmente

[8E4-1] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 6 membros,

[8E4-2] um grupo C_{1-3} alcanoíla,

[8E4-3] um grupo C_{1-3} alcoxicarbonila,

[8E4-4] um grupo C_{1-3}alquilsulfonila,

[8E4-5] um grupo C_{1-3}alquilaminossulfonila;

R^{8E6} é preferivelmente

[8E6-1] um grupo C_{2-3} alquenilcarbonilóxi,

[8E6-2] um grupo hidróxi,

[8E6-3] um ciano,

[8E6-4] um grupo $(C_{1-3}alquil)_{m8k9}$-amino (m8k9: 0~2) que pode ser substituído por 1 a 2 grupos hidróxi,

[8E6-5] um grupo C_{1-3} alcóxi que pode ser substituído por um hidróxi,

[8E6-6] um grupo C_{1-4}alquilcarbonilóxi,

[8E6-7] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 6 membros que pode ser substituído por 1 a 3 grupos C_{1-8} alquila,

[8E6-8] um grupo heteroarila de 5 a 6 membros;

R^{8E7} é preferivelmente

[8E7-1] um grupo hidróxi,

[8E7-2] um grupo C_{1-3} alcóxi que pode ser substituído por um hidróxi;

R^{8F} é preferivelmente

[8F-1] um grupo C_{1-5}alquil que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes de R^{8F1},

[8F-2] um grupo C_{3-6} cicloalquila,

[8F-3] um grupo C_{1-3} alcanoíla que pode ser substituído por 1 a 7 átomos de halogênio,

[8F-4] um grupo C_{1-5}alquilcarboniloxi,

[8F-5] um grupo C_{1-5} alcoxicarbonila,

[8F-6] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 6 membros que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes de R^{8F2},

[8F-7] um grupo C_{1-5}alquilsulfonila, ou

[8F-8] um grupo hidróxi;

Mais preferivelmente

[8F-1] um grupo C_{1-3}alquil que pode ser substituído por um substituinte de R^{8F1},

[8F-2] um grupo C_{3-5} cicloalquila,

[8F-3] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 6 membros que pode ser substituído por um substituinte de R^{8F2},

[8F-4] um grupo C_{1-3}alquilsulfonila,

R^{8F1} é preferivelmente

[8F1-1] um grupo hidróxi,

[8F1-2] um grupo C_{1-5} alcóxi, ou

[8F1-3] um átomo de halogênio;

R^{8F2} é preferivelmente

[8F2-1] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 6 membros,

[8F2-2] um grupo C_{1-5} alcoxicarbonila, ou

[8F2-3] um grupo C_{1-3}alquilsulfonila,

R^{8G} é preferivelmente

[8G-1] um grupo hidroxicarbonila,

[8G-2] um grupo hidróxi, ou

[8G-3] um grupo $(C_{1-5}alquil)_{m8l3}$-amino (m8l3: 0~2),

R^{9} é preferivelmente

[1] um átomo de hidrogênio,

[2] um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por 1 a 8 substituintes de R^{9A},

[3] um C_{2-6} alquenila,

[4] um grupo C_{2-8} alquinila que pode ser substituído por 1 a 6 substituintes de R^{9C},

[5] um C_{3-6} cicloalquila,

[6] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 6 membros que pode ser substituído por 1 a 5 substituintes de R^{9D},

[7] um grupo C_6 arila que pode ser substituído por 1 a 2 substituintes de R^{9E},

[8] um grupo heteroarila de 5 a 6 membros que pode ser substituído por 1 a 3 grupos C_{1-5}alquila,

[9] um ciano,

[10] um grupo C_{1-6} alcanoíla,

[11] um grupo heterocicloalquilcarbonila grupo contendo nitrogênio de 4 a 6 membros que pode ser substituído por um grupo C_{1-5}alquila,

[12] um átomo de halogênio,

[13] um grupo $(C_{1-4}alquil)_{m9c}$-amino (m9c: 0~2) que pode ser substituído por um substituinte de R^{9F},

[14] um hidróxi,

[15] um grupo C_{1-6} alcóxi que pode ser substituído por 1 a 5 substituintes de R^{9G},

[16] um grupo heterocicloalquilóxi de 4 a 6 membros que pode ser substituído por um ou dois grupo hetero-cicloalquila de 4 a 6 membros(s),

[17] um grupo C_{1-5}alquiltio que pode ser substituído por grupo (s) $(C_{1-3}alquil)_{m9f}$-amino (m9f: 0~2),

[18] um grupo C_{1-5}alquilsulfonila que pode ser substituído por grupo(s) $(C_{1-3}alquil)_{m9g}$-amino (m9g: 0~2),

[19] um grupo $(C_{1-3}alquil)_{m9h}$-aminossulfonila (m9h: 0~2),

[20] um grupo heterocicloalquilsulfonila contendo nitrogênio de 4 a 6 membros que pode ser substituído por um grupo C_{1-3}alquil;

Mais preferivelmente

[1] um átomo de hidrogênio,

[2] um grupo C_{1-6}alquil que pode ser substituído por um substituinte de R^{9A},

[3] um grupo C_{2-5} alquenila,

[4] um grupo C_{2-8} alquinila que pode ser substituído por um substituinte de R^{9C},

[5] um grupo C_{3-6} cicloalquila,

[6] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 6 membros que pode ser substituído por um substituinte de R^{9D},

[7] um grupo heteroarila de 5 a 6 membros que pode ser substituído por um grupo C_{1-5}alquila,

[8] um ciano,

[9] um grupo C_{1-3} alcanoíla,

[10] um átomo de halogênio,

[11] um grupo $(C1-4alquil)_{m9b}$-n amino (m9b: 0),

[12] um hidróxi,

[13] um C_{1-6} alcóxi grupo que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes de R^{9G},

[14] um grupo heterocicloalquilóxi de 4 de 6 membros que pode ser substituído por um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 6 membros,

Ainda mais preferivelmente

[1] um átomo de hidrogênio,

[2] um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por um ou mais substituintes de R^{9A},

[3] um grupo C_{2-8} alquenila que pode ser substituído por um ou mais substituintes de R^{9B},

[4] um grupo C_{2-8} alquinila que pode ser substituído por um ou mais substituintes de R^{9C},

[5] um grupo C_{3-8} cicloalquila,

[6] um átomo de halogênio,

Ainda mais preferivelmente

[1] um átomo de hidrogênio,

[2] um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por um ou mais substituintes de R^{9A},

[3] um grupo C_{2-8} alquinila que pode ser substituído por um ou mais substituintes de R^{9C}.

R^{9A} é preferivelmente

[9A-1] um C_{3-6} cicloalquila grupo,

[9A-2] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 6 membros que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes de R^{9A1},

[9A-3] um grupo hidróxi, ou

[9A-4] um grupo C_{1-6} alcóxi,

Mais preferivelmente

[9A-1] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 6 membros que pode ser substituído por a R^{9A1} substituinte,

[9A-2] um grupo hidróxi, ou

[9A-3] um grupo C_{1-3} alcóxi,

R^{9A1} é preferivelmente

[9A1-1] um grupo C_{1-5}alquila,

[9A1-2] um grupo C_{3-5} cicloalquila, ou

[9A1-3] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 6 membros,

Mais preferivelmente

[9A1-1] um grupo C_{1-3}alquila,

[9A1-2] um grupo C_3 cicloalquila, ou

[9A1-3] um grupo hetero-cicloalquila de 4 membros,

R^{9C} é preferivelmente

[9C-1] um grupo C_{1-8} alcóxi,

[9C-2] um grupo $(C_{1-5}alquil)_{m9b}$-amino (m9b: 0~2) que pode ser substituído por 1 a 2 grupos C_6 arila,

[9C-3] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 6 membros que pode ser substituído por 1ª 3 substituintes de R^{9C1},

[9C-4] um grupo C_{3-6} cicloalquila,

[9C-5] um grupo hidróxi, ou

[9C-6] um grupo hidroxicarbonila;

Mais preferivelmente

[9C-1] um grupo C_{1-5} alcóxi,

[9C-2] um grupo $(C_{1-3}alquil)_{m9b}$-amino (m9b: 2) que pode ser substituído por 1 a 2 grupos C_6 arila,

[9C-3] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 6 membros que pode ser substituído por 1 a 2 substituintes de R^{9C1},

[9C-4] um grupo C_{3-5} cicloalquila,

[9C-5] um grupo hidróxi.

R^{9C1} é preferivelmente

[9C1-1] um grupo C_{3-5} cicloalquila,

[9C1-2] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 6 membros, ou

[9C1-3] um grupo oxo,

Mais preferivelmente

[9C1-1] um grupo C_3 cicloalquila,

[9C1-2] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 6 membros, ou

[9C1-3] um grupo oxo,

R^{9D} é preferivelmente

[9D-1] um grupo C_{1-5}alquil que pode ser substituído por um ou dois grupo hetero-cicloalquila de 4 a 6 membros(s),

[9D-2] um grupo C_{3-5} cicloalquila,

[9D-3] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 6 membros, ou

[9D-4] um grupo C_{1-3}alquilsulfonila;

Mais preferivelmente

[9D-1] um grupo C_{1-5}alquil que pode ser substituído por um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 6 membros,

[9D-2] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 6 membros, ou

[9D-3] um grupo metilsulfonila;

R^{9E} é preferivelmente

[9E-1] um átomo de halogênio,

[9E-2] um grupo hidróxi,

[9E-3] um grupo hidroxicarbonila, ou

[9E-4] um grupo C_{1-3}alquil que pode ser substituído por um hidróxi;

R^{9F} é preferivelmente

[9F-1] um grupo C_{1-3}alquilsulfonila,

[9F-2] um grupo $(C_{1-3}alquil)_{m9f1}$-aminossulfonila (m9f1: 0~2), ou

[9F-3] um grupo C_{1-3} alcanoíla que pode ser substituído por grupo(s) $(C_{1-3}alquil)_{m9f2}$-amino (m9f2: 0~2),

R^{9G} é preferivelmente

[9G-1] um grupo hidróxi,

[9G-2] um grupo hidroxicarbonila,

[9G-3] um grupo C_6 arila que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-3} alcóxi,

[9G-4] um grupo $(C_{1-3}alquil)_{m9g1}$-amino (m9g1: 0~2),

[9G-5] um grupo C_{1-5} alcóxi que pode ser substituído por 1 a 3 substituintes de R^{9G1}, ou

[9G-6] um grupo heteroarila de 5 a 6 membros;

Mais preferivelmente

[9G-1] um grupo hidróxi,

[9G-2] um grupo $(C_{1-3}alquil)_{m9g1}$-amino (m9g1: 0~2),

[9G-3] um grupo C_{1-3} alcóxi que pode ser substituído por um substituinte R^{9G1}, ou

[9G-4] um grupo heteroarila de 5 a 6 membros;

R^{9G1} é preferivelmente

[9G1-1] um grupo C_{1-3} alcóxi, ou

[9G1-2] um grupo hidroxicarbonila.

Preferivelmente, A^5 é NH, enquanto os restantes são C, R^3 é um grupo ciano, R^6 e $R^{6'}$ são metila, R^8 é (1) um átomo de hidrogênio, (2) um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por um ou mais R^{8A}, (3) um grupo C_{2-8} alquenila, (4) um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais R^{8B}, (5) um grupo heteroarila de 5 a 14 membros que pode ser substituído por um grupo C_{1-8} alquila, (6) um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8g}$-aminocarbonila que pode ser substituído por um ou mais R^{8C},

(7) um grupo heterocicloalquilcarbonila contendo nitrogênio de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais R^{8D}, (8) um grupo hidroxicarbonila, (9) um grupo C_{0-8} alcóxi (C_{0-8} alquil) aminocarbonila que pode ser substituído por um ou mais grupo(s) hidróxi, (10) um átomo de halogênio, (11) um grupo hidróxi, (12) um grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por um ou mais R^{8E}, (13) um grupo heterocicloalquilóxi de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais R^{8F}, (14) um grupo aminossulfonilóxi que pode ser substituído por um ou mais grupo(s) C_{1-8} alquila, (15) um grupo C_{1-8} alquil tio que pode ser substituído por um grupo $(C_{1-8}alquil)_n$-amino, ou (16) um grupo C_{1-8} alquilsulfonila que pode ser substituído por R^{8G}, R^9 é (1) um átomo de hidrogênio, (2) um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por um ou mais R^{9A}, (3) um grupo C_{2-8} alquenila que pode ser substituído por um ou mais R^{9B}, (4) um grupo C_{2-8} alquinila que pode ser substituído por um ou mais R^{9C}, (5) um grupo C_{3-8} cicloalquila, (6) um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais R^{9D}, (7) um grupo C_{6-10} aril que pode ser substituído por um ou mais R^{9E}, (8) um grupo heteroarila de 5 a 14 membros que pode ser substituído por um grupo C_{1-8} alquila, (9) um grupo ciano, (10) um grupo C_{1-8} alcanoíla, (11) um grupo heterocicloalquilcarbonila contendo nitrogênio de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um grupo C_{1-8} alquila, (12) um átomo de halogênio, (13) um grupo $(C_{1-8}alquil)_{m9c}$- amino que pode ser substituído por um ou mais R^{9F}, (14) um grupo C_{1-8}alquilsulfonilamino, (15) um grupo nitro, (16) um grupo hidróxi, (17) um grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por um ou mais R^{9G}, (18) um grupo C_{1-8} alquiltio que pode ser substituído por um grupo $(C_{1-8}alquil)_{m9f}$- amino, (19) um grupo C_{1-8} alquilsulfonila que pode ser substituído por um grupo $(C_{1-8}alquil)_{m9g}$-amino, (20) um grupo $(C_{1-8}alquil)_{m9h}$-aminossulfonila, ou (21) um grupo heterocicloalquilsulfonila contendo nitrogênio de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um grupo C_{1-8} alquila, e R^1, R^2, R^5, R^7 e R^{10} são definidos acima.

Mais preferivelmente, A^5 é NH enquanto os restantes são C, R^3 é um grupo ciano, R^6 e $R^{6'}$ são grupos metila, R^8 é (1) um átomo de hidrogênio, (2) um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por um ou mais R^{8A},

(3) um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais R^{8B}, ou (4) um grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por um ou mais R^{8E}, R9 é (1) um átomo de hidrogênio, (2) um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por um ou mais R^{9A}, (3) um grupo C_{2-8} alquinila que pode ser substituído por um ou mais R^{9C}, (4) um grupo C_{3-8} cicloalquila, ou (5) um átomo de halogênio, e R^1, R^2, R^5, R^7 e R^{10} são um átomo de hidrogênio.

De acordo com a presente invenção, exemplos dos sais dos compostos que são representados pela fórmula (I) incluem sal de ácido hidroclórico, sal de ácido hidrobrômico, sal de ácido hidriódico, sal de ácido fosfórico, sal de ácido fosfônico, sal de ácido sulfúrico, sal de ácido sulfônico tal como sal de ácido metanossulfônico, sal de ácido p-toluenossulfônico e similares, sal de ácido carboxílico tal como sal de ácido acético, sal de ácido cítrico, sal de ácido málico, sal de ácido tartárico, sal de ácido succínico, sal de ácido salicílico e similares, ou sal de metal de álcali tal como sal de sódio, sal de potássio e similares, sal de metal alcalino terroso tal como sal de magnésio, sal de cálcio e similares, sal de amônio tal como sal de amônio, sal de alquil amônio, sal de dialquil amônio e sal de trialquil amônio, sal de tetraalquil amônio. Preferivelmente, os sais são sais farmaceuticamente aceitáveis. Estes sais são produzidos trazendo os compostos descritos acima em contato com um ácido ou uma base que pode ser usado para a produção de um produto farmacêutico.

De acordo com a presente invenção, os compostos que são representados pela fórmula (I) ou sais dos mesmos podem ser um anidrido ou um solvato tal como um hidrato e similares. Aqui, o termo "solvato (d)" indica um fenômeno pelo qual moléculas de soluto ou íons contidos em uma solução fortemente atraem moléculas de solvente vizinhas para formar um grupo gigantesco de moléculas. Quando o solvent é água, é chamado "hidrato (d)." O solvato pode ser qualquer um de um hidrato ou um não hidrato. Preferivelmente, os solvatos são solvatos farmaceuticamente aceitáveis. Para o não hidrato, álcool (por exemplo, metanol, etanol, n-propanol), dimetilformamida e similares podem ser usados.

Os compostos da presente invenção e sais dos mesmos podem estar presentes em diversas formas de tautômero, por exemplo, forma de enol e imina, forma de ceto e enamina, e uma mistura dos mesmos. Em uma solução, um tautômero está presente como uma mistura tautomérica estabelecida. No caso de forma sólida, um tipo de tautômero é geralmente presente em relação dominante. A este respeito, ainda se apenas um tipo de tautômero for descrito, a presente invenção incluirá todos os tipos de tautômero dos compostos da presente invenção.

A presente invenção inclui todos os tipos de estereoisômeros dos compostos da presente invenção que são representados pela fórmula (I) (por exemplo, enantiômero, diastereômero (incluindo isômero geométrico *cis* e *trans*)), racemato do isômero e uma mistura dos mesmos. Por exemplo, os compostos tendo a fórmula (I) da presente invenção podem ter um ou mais centro assimétrico, e a presente invenção inclui uma mistura racêmica, uma mistura diastereômero e enantiômero de tal composto.

Quando os compostos da presente invenção são obtidos em forma livre, eles podem ser convertidos em um sal, um hidrato ou solvato dos mesmos que podem ser formados a partir dos compostos de acordo com um método geralmente conhecido na técnica.

Além disso, quando os compostos da presente invenção são obtidos na forma de um sal, hidrato ou solvato dos compostos, eles podem ser convertidos em forma livre de acordo com um método geralmente conhecido na técnica.

A presente invenção inclui todos os isótopos de compostos que são representados pela fórmula (I). Os isótopos dos compostos da presente invenção indicam os compostos da presente invenção em que pelo menos um átomo é substituído por um átomo com o mesmo número atômico (isto é, número de prótons), porém com número de massa diferente (soma do número de prótons e o número de nêutrons). Exemplos dos isótopos que são incluídos nos compostos da presente invenção incluem um átomo de hidrogênio, um átomo de carbono, um átomo de nitrogênio, um átomo de oxigênio, um átomo de fósforo, um átomo de enxofre, um átomo de flúor, um áto-

mo de cloro e similares, e 2H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl e similares são incluídos. Em particular, um radioisótopo que decai por emissão de radiação, por exemplo, ^{3}H e ^{14}C, é útil para determinar a distribuição de um agente farmacêutico ou um composto em um tecido vivo, etc. Por um lado, um isótopo estável não se degrada e permanece em quase a mesma quantidade sem exibir radioatividade, e portanto, pode ser seguramente usado. Os isótopos dos compostos da presente invenção podem ser convertidos substituindo um reagente químico usado para síntese com um reagente químico que compreende a corresponding radioisotope de acordo com um método geralmente conhecido na técnica.

Além disso, os compostos (I) da presente invenção podem ser administrados na forma de profármaco. Aqui, o termo "profármaco" indica os derivados dos compostos tendo a fórmula (I) que podem ser convertidos nos compostos tendo a fórmula (I) ou sais ou solvatos dos mesmos após a administração por degradação enzimática ou não enzimática sob uma condição fisiológica. O profármaco pode ser em forma inativa quando ele é administrado a um paciente. Entretanto, em organismos, ele se converte os compostos tendo a fórmula (I) e presentes aqui na forma ativa.

Por exemplo, o profármaco se converte em forma de fármaco desejada em pH específico ou por uma ação enzimática. Profármaco convencional é um composto tendo um resíduo de éster hidrolisável que produz um ácido livre em organismos. Exemplos de tal resíduo de éster hidrolisável incluem um resíduo tendo uma porção carboxila do qual o hidrogênio livre (por exemplo, um hidrogênio livre em um grupo carboxila quando Y na fórmula (I) tem um grupo carboxila) é substituído por um grupo C_{1-4} alquila, um grupo C_{2-7} alcanoiloximetila, um grupo 1-(alcanoilóxi)etila tendo 4 a 9 átomos de carbono, um grupo 1-metil-1-(alcanoilóxi)-etila tendo 5 a 10 átomos de carbono, um grupo alcoxicarboniloximetila tendo 3 a 5 átomos de carbono, um grupo 1-(alcoxicarbonilóxi)etila tendo 4 a 7 átomos de carbono, um grupo 1-metil-1-(alcoxicarbonilóxi)etila tendo 5 a 8 átomos de carbono, um N-(alcoxicarbonil)aminometila tendo 3 a 9 átomos de carbono, um grupo 1-(N-(alcoxicarbonil)amino)etila tendo 4 a 10 átomos de carbono, um grupo 3-

ftalidila, um grupo 4-crotonolactonila, um grupo γ-butirolacton-4-ila, um grupo di-N,N-(C_{1-2})alquilamino(C_{2-3})alquila (por exemplo, grupo N,N-dimetilaminoetila), um grupo carbamoil(C_{1-2})alquila, um grupo N,N-di(C_{1-2})alquilcarbamoil-(C_{1-2})alquila, um grupo piperidino(C_{2-3})alquila, um grupo pirrolidino(C_{2-3})alquila, ou um grupo morfolino(C_{2-3})alquila, porém não limitado a eles.

Método de preparação representativo

Os compostos tendo a fórmula (I) da presente invenção podem ser produzidos pelo método descrito abaixo, por exemplo. Entretanto, o método de preparação dos compostos da presente invenção não é limitado a ele. Além disso, dependendo da necessidade, a ordem da etapa de reação como a introdução de um grupo substituinte, etc. pode ser mudada. Embora os compostos da presente invenção sejam novos compostos que não foram descritos nas literaturas, eles podem ser preparados de acordo com um método químico que é geralmente conhecido na técnica. Todavia além disso, como para a reação de compostos que são usados para a preparação, aqueles comercialmente disponíveis podem ser usados ou eles podem ser produzidos de acordo com um método que é geralmente conhecido na técnica dependendo da necessidade.

Nos seguintes esquemas de reação mostrando a etapa de reação, A^1 a A^{10} e R^1 a R^{10} são como definidos na fórmula (I). PR^1 a PR^{10} são iguais como R^1 a R^{10} que são definidos na fórmula (I) ou representam um grupo que pode ser convertido em R^1 a R^{10} de acordo com modificação ou desproteção de um grupo funcional.

Outros símbolos abreviados descritos nos seguintes esquemas de reação têm os significados gerais que podem ser entendidos por uma pessoa versada na técnica.

PG representa um grupo de proteção (por exemplo, metila, etila, t-butila, benzila, benzila substituída, acetila, t-butoxicarbonila, benziloxicarbonila, metanossulfonila, trifluorometanossulfonila, trimetilsilila, trietilsilila, triisopropilsilila, t-butildimetilsilila, tetra-hidropiranila e similares). No método de preparação descrito abaixo, quando um grupo definido é submetido à

modificação química indesejável sob uma condição para implementar o método, a preparação pode ser realizada usando método tal como proteção e desproteção de um grupo funcional, etc.

Aqui, com respeito à seleção, adição e remoção de um grupo de proteção incluem os métodos descritos em "Protective Groups in Organic Synthesis" (Greene e Wuts, 4ª edição, John Wiley & Sons 2007), e eles podem ser adequadamente empregados de acordo com cada condição de reação.

LG representa um grupo de saída tal como flúor, cloro, bromo, iodo, metanossulfonato, trifluorometanossulfonato e similares, que pode ser aplicado para a reação descrita acima.

Além disso, símbolos abreviados que são tipicamente usados para descrever o método sintético geral e exemplos abaixo e nomes dos reagentes químicos e solventes correspondendo às fórmulas químicas são listados nos seguintes.

9-BBN 9-borabiciclo[3,3,1]nonano

AcOH ácido acético

BINAP 2,2'-bis (difenilfosfino)-1,1'-binaftila

BF_3OEt_2 eterato de trifluoroboro

t-BuOK t-butóxi de potássio

n-BuLi n-butil lítio

t-BuONa t-butóxi de sódio

CDI carbonila diimidazol

CPME c-pentilmetil éter

DBU 1,8-diazabiciclo[5,4,0]-7-undeceno

DCM diclorometano

DEAD dietil azodicarboxilato

DDQ 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona

DIPEA N,N-diisopropiletilamina

DMA N,N-dimetilacetamida

DME dimetoxietano

DMF N,N-dimetil formamida

DMSO dimetil sulfóxido

DPPF bis (difenilfosfino)ferroceno

EDC cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

EtOAc acetato de etila

HOBt 1-hidroxibenzotriazol

KHMDS hexametildisilazida de potássio

LDA diisopropilamida de lítio

LiHMDS hexametildisilazida de lítio

MeCN acetonitrila

MeI iodeto de metila

MeOH metanol

MTBE t-butilmetil éter

NaHMDS hexametildisilazida de sódio

NMP N-metilpirrolidona

$Pd_2(dba)_3$ tris (dibenzilideneacetona) dipaládio (0)

$Pd(OAc)_2$ acetato de paládio

$PdCl_2(CH_3CN)_2$ dicloro(bisacetonitrila) paládio (II)

$PdCl_2(PPh_3)_2$ diclorobis (trifenilfosfina) paládio (II)

$Pd(PPh_3)_4$ tetracis (trifenilfosfina) paládio (0)

$P(t\text{-}Bu)_3$ tri t-butilfosfina

PPh_3 trifenilfosfina

$P(o\text{-}tol)_3$ tri o-tolilfosfina

TEA trietilamina

TEMPO 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxil

TFA ácido trifluoroacético

TFAA anidrido trifluoroacético

TFE trifluoroetanol

THF tetra-hidrofurano

TMAD 1,1'-azobis (N,N-dimetilformamida)

TMSCl cloreto de trimetilsilila

TMSI iodeto de trimetilsilila

DavePhos 2-diciclo-hexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenila

JohnPhos 2-(di-t-butilfosfino)bifenila

c-Hexila JohnPhos 2-(diciclo-hexilfosfino)bifenila

S-Phos 2',6'-dimetóxi-2-(diciclo-hexilfosfino)bifenila

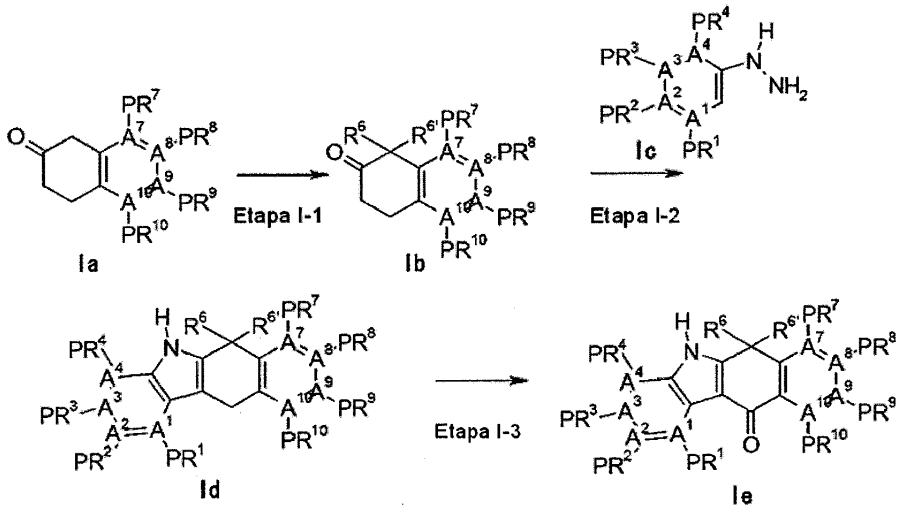
X-Phos 2',4',6'-triisopropil-2-(diciclo-hexilfosfino)bifenila

t-ButilX-Phos 2',4',6'-triisopropil-2-(di-t-butilfosfino)bifenila

Xantfos 4,5'-bis (difenilfosfino)-9,9'-dimetilxanteno

Método de preparação I

Este é um dos métodos para produção dos compostos da fórmula (I) em que A^5 é N e R^5 é H.



É uma etapa de alquilação de um derivado de cetona cíclico Ia. A etapa pode ser realizada por reação derivado de cetona cíclico Ia com um agente de alquilação correspondente a R^6 e $R^{6'}$ na presença de uma base. Por exemplo, ela pode ser realizada em vista do método descrito no Journal of the American Chemical Society, 115(23), 10628-36; 1993 e Organic Letters, 9(24), 5027-5029; 2007, etc. A reação é realizada em um solvente sob a condição de uma temperatura de reação de -20°C até o ponto de ebulição do solvente, na presença ou na ausência de um catalisador. Quando R^6 e $R^{6'}$ são grupos atômicos diferentes de um átomo de hidrogênio, a ordem da reação pode ser opcionalmente selecionada, e a separação e purificação podem ser realizadas em cada etapa ou a reação pode ser realizada continuamente.

Como para o agente de alquilação, exemplos do mesmo incluem um haleto de alquila como MeI, iodeto de etila, 2-iodopropano, 1,4-dibromobutano, 1,1'-oxibis (2-bromoetano) e similares, dimetil sulfato, e éster de ácido sulfônico tal como metilmetanossulfonato, tosilato de metila e metil-trifluorometanossulfonato. Preferivelmente, ele é um haleto de alquila tal como MeI e similares. Como para o catalisador, exemplos do mesmo incluem um catalisador de transferência de fase tal como cloreto de tetrabutilamônio e sulfato de hidrogênio de tetrabutilamônio. Preferivelmente, é sulfato de hidrogênio de tetrabutilamônio. Como para a base, exemplos da mesma incluem uma base inorgânica tal como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de césio, hidreto de sódio, hidreto de potássio, hidreto de cálcio e similares ou uma base orgânica tal como t-BuOK, t-BuONa, piridina, TEA, DIPEA, LDA, LiHMDS e n-BuLi. Preferivelmente, é hidróxido de potássio, t-butóxi de potássio, ou t-butóxi de sódio. Como para o solvente, exemplos do mesmo incluem tolueno, xileno, n-hexano, ciclo-hexano, DMF, DMA, EtOAc, DMSO, diclorometano, tetracloreto de carbono, THF, dioxano, acetonitrila, água, metanol, etanol e uma mistura dos mesmos. Preferivelmente, é um solvente de mistura de água-THF ou THF.

Etapa I-2

É a síntese de esqueleto de carbazol Id de acordo com método Fischer. Esta etapa é geralmente realizada usando cetona cíclica Ib na presença de composto de hidrazina Ic e um ácido em um solvente ou usando um ácido como um solvente sob a condição de uma temperatura de reação de 0 °C até o ponto de ebulição do solvente, e também pode ser realizada em vista do método descrito no Journal of Heterocyclic Chemistry, 28(2), 321-3; 1991 e Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2008), 18(24), 6479-6481. Além disso, quando a reação prossegue lentamente, um catalisador de cloreto de zinco e similares podem ser também usados em vista da condição de reação descrita em Organic Letters (2006), 8(3), 367-370. A reação consiste na etapa de produção de fenil hidrazona e a etapa de recombinação sigmatrópica. A separação e purificação podem ser realizadas em

cada etapa ou a reação pode ser realizada continuamente. Além disso, de acordo com a estrutura de aril hidrazina, que é um material de reação desta etapa de reação, a mistura de um isômero de posição pode ser obtida como um produto de reação. Tal isômero de posição pode ser separado um do outro ou usado como uma mistura para a etapa de reação seguinte.

Como para o ácido usado para a reação, exemplos do mesmo incluem ácido fórmico, ácido acético, ácido metanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido benzenossulfônico, TFA, ácido hidroclórico, ácido sulfúrico e p-toluenossulfonato de piridínio. Preferivelmente, é ácido acético, ácido sulfúrico, ou TFA. Como para o solvente, exemplos do mesmo incluem tolueno, xileno, NMP, DMF, DMA, DMSO, sulfolano, dioxano, DME, TFE, dietileno glicol, trietileno glicol e uma mistura dos mesmos.

Etapa I-3

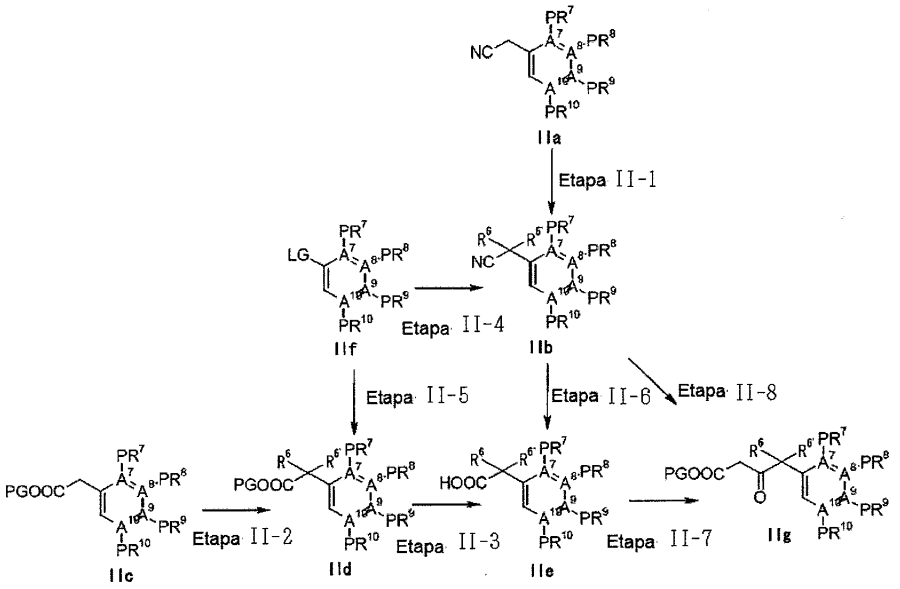
É uma etapa de oxidação em benzila na posição 11 de esqueleto de carbazol Id. Esta etapa é realizada aplicando-se um agente de oxidação a um substrato em um solvente na presença ou ausência de um catalisador sob a condição de uma temperatura de reação de -20 °C até o ponto de ebulição do solvente. Como para a condição de reação, o método descrito no Journal of Medicinal Chemistry, 51(13), 3814-3824; 2008, etc. pode ser considerado.

Como para o agente de oxidação e o catalisador usado para a reação, DDQ, perácido tal como, mCPBA e similares, nitrato de amônio de cério (IV) (CAN), permanganato tal como permaganato de potássio, permaganato de bário e similares, cloreto de sódio, peróxido de hidrogênio, ou N-hidroxiftalimida e similares podem ser usados sozinhos ou em uma combinação dos mesmos. Preferivelmente, é DDQ ou N-hidroxiftalimida. Como para o solvente de reação usado para a reação, exemplos do mesmo incluem água, t-butanol, acetonitrila, THF, diclorometano, acetato de etila e uma mistura dos mesmos. Preferivelmente, é THF.

Método de preparação II

É um método exemplar de produção de intermediário de β-cetoéster IIg, que é usado para a construção do esqueleto dos compostos

que são representados pela fórmula (I).



Etapa II-1, Etapa II-2

É uma etapa de alquilação na posição α deéster de ácido carboxílico IIc ou nitrila IIa. A etapa pode ser realizada por reação com um agente de alquilação correspondente a R^6 e $R^{6'}$ em um solvente sob a condição de uma temperatura de reação de -20°C até o ponto de ebulição do solvente, na presença de uma base. Por exemplo, ela pode ser realizada em vista do método descrito no J. Org. Chem., 2007, 72 (25), 9541-9549 e European Journal of Organic Chemistry (21), 3449-3462, etc. Os reagentes e a condição para a reação são os mesmos como aqueles descritos para a Etapa I-1.

Etapa II-3

É uma etapa de hidrólise de éster de éster de ácido carboxílico IId. Esta etapa pode ser realizada por hidrólise em um solvente aquoso na temperatura de reação de 0°C até o ponto de ebulição do solvente na presença de uma base inorgânica, por exemplo, em vista do método descrito no Tetrahedron Lett. 3529, 1977. Alternativamente, ela pode ser realizada de acordo com um método em que a hidrólise é realizada na presença de um ácido, em vista do método descrito no J. Am. Chem. Soc, 1977, 99, 2353, por exemplo. Como para a base orgânica, exemplos do mesmo incluem hi-

dróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de potássio e carbonato de césio. Preferivelmente, é hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio. Como para o solvente, água, metanol, etanol, tetrahidrofurano, dioxano, e similares podem ser usados sozinhos ou em uma combinação dos mesmos. Preferivelmente, é metanol que compreende água ou etanol que compreende água. Como para o ácido que pode ser usado para hidrólise de ácido, ácido hidroclórico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético e ácido metanossulfônico podem ser usados sozinhos ou em uma combinação dos mesmos. Preferivelmente, é ácido sulfúrico.

Etapa II-4, Etapa II-5

É uma etapa de (hetero)arilação direta na posição α de éster de ácido carboxílico ou nitrila. Esta etapa pode ser realizada por reação de S_NAr em que éster de ácido carboxílico ou nitrila é reagido com composto aromático IIf tendo um grupo de saída na presença de uma base. Ela pode ser realizada em vista do método descrito no J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 712-713. Alternativamente, ela pode ser também realizada de acordo com um método em que éster de ácido carboxílico ou nitrila é reagido com composto aromático IIf tendo um grupo de saída na presença de um catalisador, um ligante e uma base. Por exemplo, ela pode ser realizada em vista do método descrito no Org. Lett, 2008, 10(8), 1545, J. Org. Chem. 2003, 68, 8003 e Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 5051, etc.

Como para a base usado para a reação, fosfato de sódio, fosfato de potássio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de césio, hidreto de sódio, LiHMDS, NaHMDS, LDA, diciclo-hexilamida de lítio, 2,2,6,6-tetrametil pirrolidida de lítio, KHMDS, t-BuONa, t-BuOK e similares podem ser usados. Preferivelmente, é NaHMDS, KHMDS, ou t-BuONa. Como para o catalisador, ligante, ou complexo de catalisador-ligante que são usados para a reação, acetato de paládio, $Pd_2(dba)_3$, dímero de cloreto de π-alil paládio, $PdCl_2(CH_3CN)_2$, trialquilproazafosfatrano, $\{P(t\text{-}Bu)_3PdBr\}_2$, PPh_3, $P(o\text{-}tol)_3$, BINAP, DPPF, $P(t\text{-}Bu)_3$, DavePhos, JohnPhos, c-Hexila JohnPhos, S-Phos, X-Phos, t-ButilX-Phos, Xantfos, 4,5-bis[bis (3,5-bistrifluorometilfenil)fosfanil]-9,9-dimetil-9H-xanteno, sal de 1,3-dialildi-

hidroimidazólio e similares podem ser usados, por exemplo. Preferivelmente, é triisobutilproazafosfatrano.

Etapa II-6

É uma etapa de hidrólise de nitrila IIb em ácido carboxílico. Esta etapa pode ser realizada por hidrólise na presença de um ácido sob a condição de uma temperatura de reação de 0°C até o ponto de ebulição do solvente, e as condições de reação incluem aquelas descritas em, por exemplo, Tetrahedron, 64(36), 8464-8475; 2008, etc. Para a reação, o próprio ácido pode ser usado como um solvente ou diluído com outro solvente. Alternativamente, ela pode ser realizada por hidrólise na presença de uma base inorgânica sob a condição de uma temperatura de reação de 0°C até o ponto de ebulição do solvente, e a condição de reação descrita em, por exemplo, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 18(2), 749-754; 2008, etc. pode ser empregada.

A reação consiste na hidrólise de nitrila IIb na amida ácida e outra conversão em ácido carboxílico. A separação e purificação podem ser realizadas em cada etapa ou a reação pode ser realizada continuamente.

Como para o ácido que é usado para a reação, exemplos do mesmo incluem ácido metanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido trifluoroacético, ácido clorídrico e ácido sulfúrico. Como para o solvente, exemplos do mesmo incluem tolueno, xileno, dioxano, dimetoxietano, dietileno glicol, trietileno glicol, TFE e similares e uma mistura dos mesmos. Como para a base orgânica, exemplos do mesmo incluem hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de potássio e carbonato de césio.

Etapa II-7

É uma etapa de conversão de ácido carboxílico IIe em β-cetoéster. De acordo com esta etapa, o ácido carboxílico como um material de reação é convertido em um cloreto de ácido, éster ativo e similares por uma ação de um agente de ativação em um solvente sob a condição de uma temperatura de reação de 0°C até o ponto de ebulição do solvente. A seguir, o cloreto de ácido ou éster ativo é reagido com enolato de monoéster de áci-

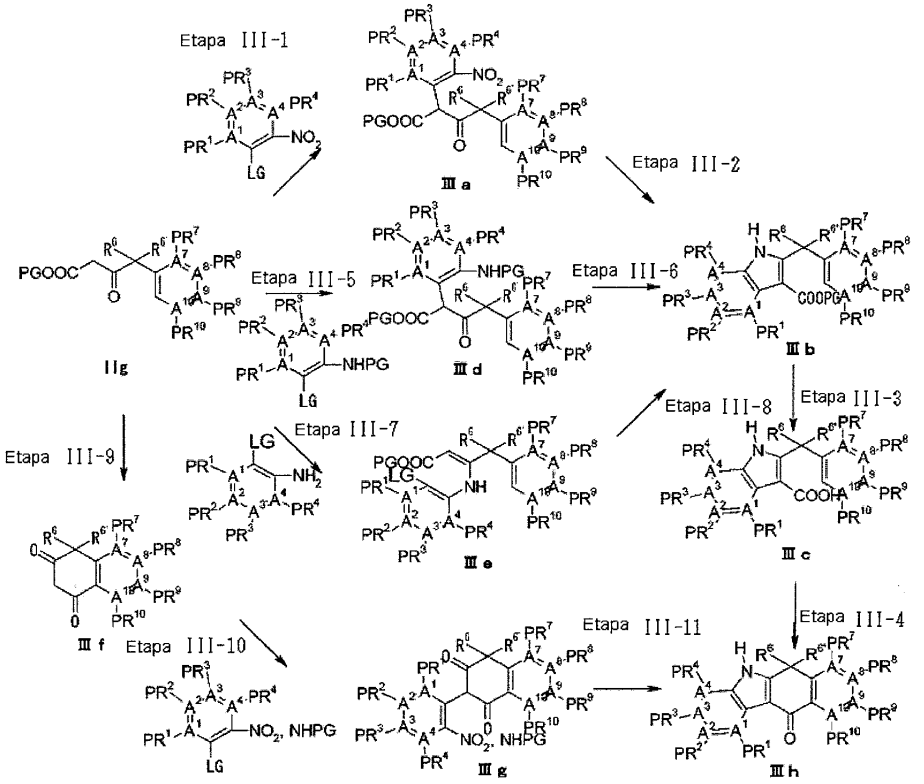
do malônico sob a condição de uma temperatura de reação de 0°C até o ponto de ebulição do solvente para fornecer um composto alvo através de de carboxilação. Como para a condição de reação, um método descrito no J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1988, 2345-2352 e Synthesis 1993, 290-292 pode ser usado, por exemplo. Como para o método de ativação de ácido carboxílico, exemplos do mesmo incluem um método de conversão em um cloreto de ácido usando cloreto de tionila, cloreto de oxalila, oxicloreto de fósforo, etc. ou um método de conversão em um éster ativo usando CDI. Preferivelmente, cloreto de tionila ou CDI é usado. O próprio ácido carboxílico ativado pode ser submetido à separação e purificação, ou pode ser usado continuamente para a reação seguinte. Como para o método de produção de um enolato de monoéster de ácido malônico, uma combinação de sal de magnésio como cloreto de magnésio, etc. e monoéster de ácido malônico (e um sal do mesmos) ou um reagente Grignard como cloreto de magnésio de i-propila, etc. e monoéster de ácido malônico (e um sal do mesmo), etc. pode ser usado. A fim de melhorar a produção de reação, uma base orgânica tal como TEA, DIPEA e similares pode ser também adicionada ao sistema de reação. Como para o solvente, exemplos do mesmo incluem tolueno, xileno, MeCN, THF, CPME, MTBE, NMP, DMF, DMA, DMSO, sulfolano, dioxano, DME, e similares e uma mistura dos mesmos. Preferivelmente, é MeCN, THF ou DME.

Etapa II-8

É uma etapa de conversão de nitrila IIb em β-cetoéster. Esta etapa pode ser realizada pela assim chamada reação Blaise em que éster de 2-halo ácido carboxílico é reagido com nitrila na presença de pó de zinco ativado sob a condição de uma temperatura de reação de 0°C até o ponto de ebulição do solvente, e o método de reação descrito em, por exemplo, SYNTHESIS 2004, No. 16, páginas 2629 a 2632x. pode ser usado. Como para o método de ativação de pó de zinco, um método em que a lavagem e seca de ácido são realizadas em avanço, ou um método em que uma quantidade catalítica de um ácido tal como ácido metanossulfônico, etc. é incluído no sistema de reação pode ser empregado.

Método de preparação III

É um método exemplar de preparação de composto IIIh de intermediário IIg que é obtido a partir do método de preparação II.



Etapa III-1

Esta etapa pode ser realizada por reação de substituição aromática nucleofílica em que um composto de nitro aromático tendo um grupo de saída é reagido com β-cetoéster IIg na presença de uma base sob a condição de uma temperatura de reação de 0°C até o ponto de ebulição do solvente, e o método de reação inclui aquele descrito em, por exemplo, Synlett, (5), 883-885; 2004 e Tetrahedron, 38(23), 3479-83; 1982.

Como para a base usado para a reação, fosfato de sódio, fosfato de potássio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de césio, hidreto de sódio, LiHMDS, NaHMDS, LDA, diciclo-hexilamida de lítio, 2,2,6,6-tetrametilpirrolidida de lítio, KHMDS, t-BuOK, t-BuONa e similares podem ser usados. Preferivelmente, é carbonato de potássio, carbonato de

césio, t-BuOK, ou t-BuONa. Como para o solvente, exemplos do mesmo incluem tolueno, xileno, MeCN, THF, CPME, MTBE, NMP, DMF, DMA, DMSO, sulfolano, dioxano, DME, acetona, metiletil cetona, e uma mistura dos mesmos. Preferivelmente, é THF, DMF, DMA, NMP ou uma mistura dos mesmos.

Além disso, a presente etapa pode ser também realizada na presença de um catalisador e uma base, como descrito no Etapa III-5 ou Journal of Organic Chemistry, 72(14), 5337-5341; 2007.

Etapa III-2

É uma etapa de ciclização redutiva para formar um anel indol seguindo a redução de um grupo nitro. Esta reação pode ser realizada por reação de β-cetoéster IIIa com um agente de redução sob a condição de uma temperatura de reação de 0°C até o ponto de ebulição do solvente para reduzir o grupo nitro. Como para o agente de redução usado para a reação, a condição geralmente usada para a redução de um grupo nitro, por exemplo, ferro como exemplificado em Synthesis, (18), 2943-2952, 2008, zinco como exemplificado em Tetrahedron, 64(40), 9607-9618, 2008, cloreto de zinco (III) como exemplificado em Organic & Biomolecular Chemistry, 3(2), 213-215, 2005, cloreto de estanho (II) como exemplificado em Journal of Organic Chemistry, 58(19), 5209-5220,1993, hidrossulfeto de sódio como exemplificado em Gazzetta Chimica Italiana, 121(11), 499-504, 1991, e condição de redução catalítica como exemplificado em Synlett, (17), 2689-2691, 2008, etc. pode ser empregada. Preferivelmente, o agente de redução é ferro ou hidrossulfeto de sódio.

Etapa III-3

É uma etapa de desproteção um grupo de proteção de éster de éster de indol-3-ácido carboxílico IIIb. Como um exemplo de um grupo de proteção de éster, um grupo metila, um grupo etila, um grupo t-butila, um grupo benzila, um grupo benzila substituída e similares podem ser usados. Preferivelmente, é um t-butila. Como para a desproteção, exemplos da mesma incluem um método descrito no "Protective Groups in Organic Synthesis" (Greene e Wuts, 4ª edição, John Wiley & Sons 2007), e ele pode ser apropriadamente usado de acordo com cada condição de reação. Quando

grupo de proteção de éster é uma t-butila, como uma condição de desproteção, TMSI, TMSCl, e $BF_3 \cdot OEt_2$ podem ser usados. Como para o solvente, exemplos do mesmo incluem tolueno, xileno, dietil éter THF, CPME, MTBE, NMP, DMF, DMA, DMSO, sulfolano, dioxano, DME, TFE e similares e uma mistura dos mesmos. Preferivelmente, é THF ou TFE.

Etapa III-4

É uma etapa de ciclização de ácido indol-3-carboxílico IIIc em carbazol com base na reação Friedel-Crafts. De acordo com a reação, um anidrido de ácido misto é formado usando anidrido acético, anidrido trifluoroacético e similares, ou cloreto de ácido é formado usando cloreto de tionila, cloreto de oxalila, oxicloreto de fósforo e similares, que resulta na ativação do ácido carboxílico. Preferivelmente, anidrido acético ou anidrido trifluoroacético é usado. A reação é realizada na ausência ou presença de um solvente. Como para o solvente, exemplos do mesmo incluem tolueno, xileno, dietil éter, THF, CPME, MTBE, NMP, DMF, DMA, DMSO, sulfolano, dioxano, DME e similares e uma mistura dos mesmos. Preferivelmente, é THF, DMF, DMA ou DME. Além disso, uma base orgânica tal como TEA, DIPEA, piridina e similares pode ser usada.

A seguir, sob a condição de uma temperatura de reação de 0°C até o ponto de ebulição do solvente, a ciclização é realizada sem um catalisador ou com catalisador de ácido de Bronsted ou ácido de Lewis (Heterocycles 1999, 51, 2127). Como para o catalisador de ácido de Lewis, exemplos do mesmo incluem cloreto de alumínio, triflato de alumínio, triflato de bismuto, triflato de itérbio e $BF_3 \cdot OEt_2$. Preferivelmente, é $BF_3 \cdot OEt_2$. Dependendo do tipo de um grupo substituinte, é também possível realizar a reação aplicando-se ácido metanossulfônico-pentóxido de fósforo (reagente de Eaton), ácido polifosfórico e similares ao éster de ácido indol-3- carboxílico IIIb sem ser submetido à etapa III-3.

Etapa III-5, III-6

A etapa pode ser realizada por reação um composto de acilamida aromático tendo um grupo de saída com β-cetoéster IIg na presença de uma base, um catalisador, e um ligante sob a condição de uma temperatura

de reação de 0°C até o ponto de ebulição do solvente, seguido por desproteção de um grupo de proteção de acila. Exemplos do mesmo incluem um método descrito no Journal of Organic Chemistry 2007, 72, 9329-9334 e Organic Letters 10(4), 625-628, 2008. Como para o catalisador de metal, iodeto de cobre (I) e acetato de paládio podem ser usados. Como para o ligante, (S)-prolina, tri t-butilfosfina, bis (t-butil) (2'-metil[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina e similares podem ser usados. Como para a base que é usada para a reação, fosfato de sódio, fosfato de potássio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de césio, hidreto de sódio, LiHMDS, NaHMDS, LDA, diciclohexilamida de lítio, 2,2,6,6-tetrametilpirrolidida de lítio, hexametildisilazida de potássio, t-BuONa, t-BuOK e similares podem ser usados.

Etapa III-7, III-8

É uma etapa de reação de um composto de amino aromático com β-cetoéster IIg para formar um intermediário de enamina seguido por ciclização catalítica. Exemplos do mesmo incluem um método descrito no Journal of Organic Chemistry, 68(15), 6011-6019; 2003 e European Journal of Organic Chemistry, (24), 3977-3980; 2007.

Alternativamente, a ciclização pode ser realizada com base em um método oxidativo. Por exemplo, uma condição de reação descrito no Angewandte Chemie, International Edition, 47(38), 7230-7233; 2008 pode ser também empregada, por exemplo.

Etapa III-9

É uma etapa de sintetização de 1,3-dicetona com base na ciclização de β-ceto éster IIg. Como para a condição e reagentes para a reação, um método descrito no Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 18(2), 568-570; 2008 em que β-ceto éster IIg é reagido em um solvente na presença de catalisador de ácido de Bronsted ou ácido de Lewis, ou um método de uso de agente de condensação tal como ácido metanossulfônico-pentóxido de fósforo (reagente de Eaton), ácido polifosfórico e similares pode ser empregado.

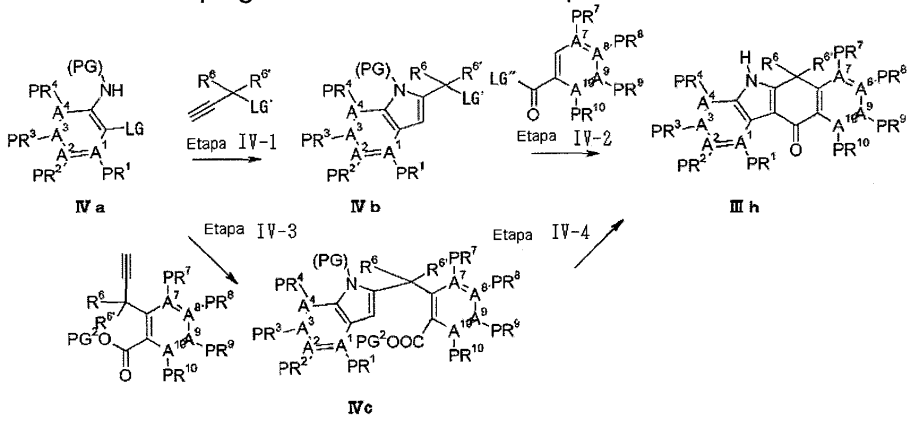
Etapa III-10, III-11

Esta etapa pode ser realizada da mesma maneira como a etapa

III-1 e III-2 ou Etapa III-5 e III-6.

Método de preparação IV

Um método exemplar de produção de composto IIIh em que a fórmula Iva é empregada como um material de partida.



Etapa IV-1, IV-3

É uma etapa de construção de derivados de indol dissubstituído com base em reação Sonogashira em que um alquino terminal é reagido com derivado de amina aromático IVa tendo um grupo de saída na posição *orto* na presença de uma base e um catalisador com ou sem uma quantidade catalítica de um reagente de cobre. Especialmente, exemplos do mesmo incluem um método descrito no Organic Letters, 11(1), 221-224; 2009. A reação é realizada em um solvente apropriado na presença de um catalisador de paládio e um ligante (ou um complexo do mesmo) com ou sem uma base e um catalisador de cobre. Exemplo do catalisador de cobre usado para a reação inclui iodeto de cobre. Como um exemplo do catalisador e do ligante (ou um complexo dos mesmos), acetato de paládio, $Pd_2(dba)_3$, dímero de cloreto de π-alil paládio, $PdCl_2(CH_3CN)_2$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, trialquilproazafosfatrano, $\{P(t\text{-}Bu)_3PdBr\}_2$, PPh_3, $P(o\text{-}tol)_3$, BINAP, DPPF, $P(t\text{-}Bu)_3$, DavePhos, JohnPhos, c-Hexila JohnPhos, S-Phos, X-Phos, t-ButilX-Phos, Xantfos, 4,5-bis[bis (3,5-bistrifluorometilfenil)fosfanil]-9,9-dimetil-9H-xanteno, sal de 1,3-diallildi-hidroimidazólio e similares podem ser usados. Como para a base usado para a reação, fosfato de sódio, fosfato de potássio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de césio, TEA, DIPEA e similares po-

dem ser usados. Preferivelmente, é carbonato de césio, TEA ou DIPEA.

Etapa IV-2

Esta etapa corresponde a uma reação Friedel-Crafts tandem em que a acilação na posição 3 de derivado indol di-substituído IVb é realizada na presença de catalisador de ácido de Lewis sob a condição de uma temperatura de reação de 0°C até o ponto de ebulição do solvente, seguido por ciclização intramolecular. Como para o catalisador usado para a reação, exemplos do mesmo incluem cloreto de alumínio, triflato de alumínio, triflato de bismuto, triflato de itérbio e $BF_3 \cdot OEt_2$. Preferivelmente, é cloreto de alumínio.

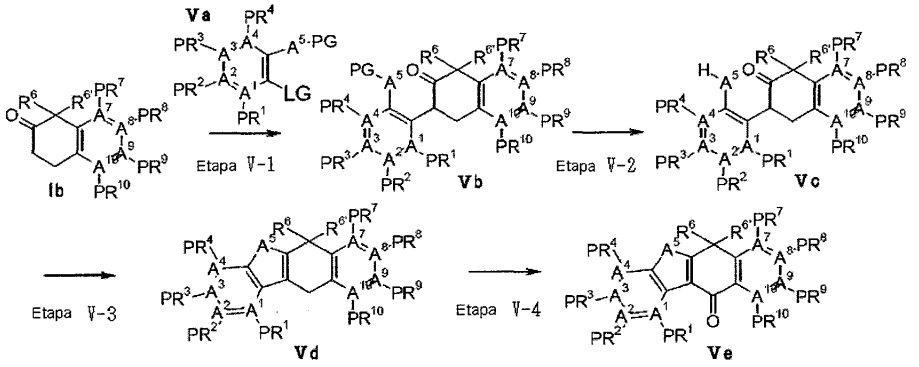
Etapa IV-4

Esta etapa consiste em desproteção de éster de ácido carboxílico compreendida em derivado de indol di-substituído IVc e ciclização intramolecular subsequente na posição 3 do indol de maneira catalítica ou não catalítica. Como para a desproteção, exemplos do mesmo incluem um método descrito no "Protective Groups in Organic Synthesis" (Greene e Wuts, 4ª Edição , John Wiley & Sons 2007), e ele pode ser apropriadamente usado de acordo com o tipo de cada grupo de proteção. Quando um derivado de indol ativado é usado para a reação, a ciclização ocorre mais facilmente de modo que a reação possa ser realizada de uma maneira não catalítica. Além disso, a ciclização pode ser também realizada usando um agente de condensação tal como ácido fosfórico, ácido metanossulfônico-pentóxido de fósforo (reagente de Eaton) e similares. Alternativamente, é também possível que o ácido carboxílico seja primeiro convertido em cloreto de ácido carboxílico, um anidrido de ácido misto e similares sob a mesma condição como definido na etapa III-4 e a ciclização é realizada sob condição Friedel-Crafts na presença de catalisador de ácido de Lewis. Como para o catalisador de ácido de Lewis usado para a reação, exemplos do mesmo incluem cloreto de alumínio, triflato de alumínio, triflato de bismuto, triflato de itérbio e $BF_3 \cdot OEt_2$.

Método de preparação V

É um dos métodos para a construção do esqueleto dos compos-

tos tendo a fórmula (I) em que A^5 é O, S ou NH.



Etapa V-1

É uma etapa de arilação de derivado de cetona cíclico Ib usando o composto aromático Va tendo um grupo de saída. A reação é cataliticamente realizada na presença de uma base com combinação de um catalisador de metal de transição e um ligante, e a condição descrita no J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 1360-1370 e Journal of Organic Chemistry (2003), 68(25), 9865-9866 pode ser usada, por exemplo. Como para a base usada para a reação, exemplos da mesma incluem t-BuONa, t-BuOK, LiHMDS, NaHMDS, fosfato de potássio, carbonato de sódio, carbonato de potássio e carbonato de césio. Como para o catalisador e um ligante (ou um complexo de um catalisador-ligante), acetato de paládio, $Pd_2(dba)_3$, dímero de cloreto de π-alilpaládio, $PdCl_2(CH_3CN)_2$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, trialquilproazafosfatrano, $\{P(t\text{-}Bu)_3PdBr\}_2$, PPh_3, $P(o\text{-}tol)_3$, BINAP, DPPF, $P(t\text{-}Bu)_3$, DavePhos, JohnPhos, c-Hexila JohnPhos, S-Phos, X-Phos, t-ButilX-Phos, Xantfos, sal de 4,5-bis[bis (3,5-bistrifluorometilfenil)fosfanil]-9,9-dimetil-9H-xanteno 1,3-dialildi-hidroimidazólio e similares podem ser usados.

Etapa V-2

É uma etapa de desproteção de um grupo de proteção. Quando A^5 é O ou S, um grupo t-butila, um grupo benzila e um grupo benzila substituído podem ser usados como um grupo de proteção. Quando A^5 é O, um grupo t-butildimetilsilila e um grupo tetra-hidropiranila podem ser usados. Quando é NH, um grupo t-butoxicarbonila, um grupo benziloxicarbonila, um grupo metanossulfonila, um grupo trifluoroacetila e similares podem ser usados. Como para a desproteção, exemplos do mesmo incluem um método

descrito no "Protective Groups in Organic Synthesis" (Greene e Wuts, 4ª Edição , John Wiley & Sons 2007), e ele pode ser apropriadamente usado de acordo com o tipo de cada grupo de proteção.

Etapa V-3

É uma etapa de ciclização de derivado de α-aril cetona cíclico Vc em derivado de benzofurano, benzotiofeno ou indol Vd. A reação pode ser realizada sob condição de uso de um catalisador de ácido ou condição de desidratação. Por exemplo, a condição de reação descrito no Acta Pharmaceutica Hungarica (2003), 73(3), 171-178 pode ser empregada. Além disso, dependendo do tipo de um grupo de proteção para grupo hidroxila, ela pode ser realizada simultaneamente com a desproteção de etapa V-2, como descrito no Heterocycles, 26(7), 1863-71; 1987. Com respeito à condição para desidratação, uma combinação de uma base orgânica e um anidrido de ácido tal como ácido trifluorometanossulfônico e similares podem ser usados.

Etapa V-4

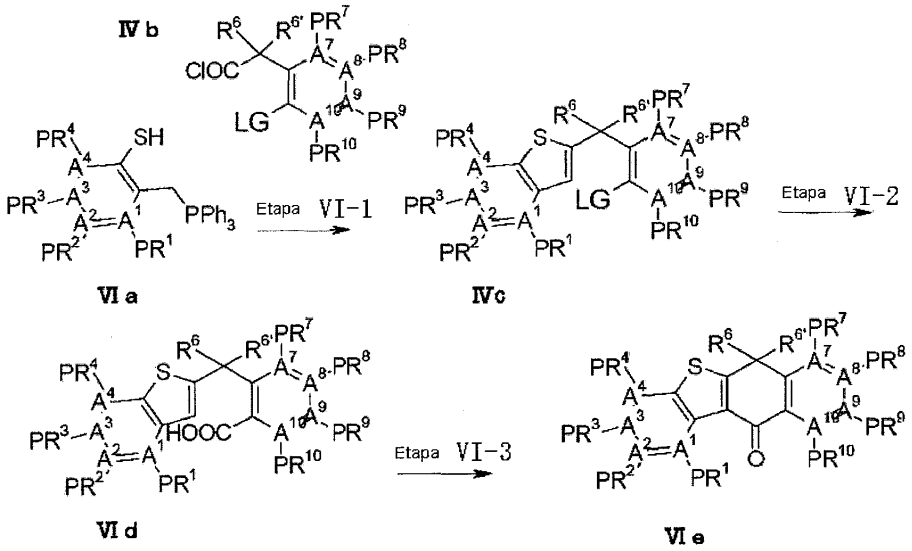
É uma etapa de oxidação em benzila na posição 11 de tetracyclic composto Vd. Esta etapa é realizada aplicando-se um agente de oxidação a um substrato em um solvente na presença ou ausência de um catalisador sob a condição de uma temperatura de reação de -20°C até o ponto de ebulição do solvente. Como para a condição de reação, o método descrito no Journal of Medicinal Chemistry, 51(13), 3814-3824; 2008, etc. pode ser empregada.

Como para o agente de oxidação e o catalisador usado para a reação, DDQ, perácido tal como, mCPBA e similares, nitrato de amônio de cério (IV) (CAN), permanganato tal como permaganato de potássio, permanganato de bário e similares, cloreto de sódio, peróxido de hidrogênio, N-hidroxiftalimida e similares podem ser usados sozinhos ou em uma combinação dos mesmos. Como para o solvente usado para a reação, exemplos do mesmo incluem água, t-butanol, acetonitrila, tetra-hidrofurano, diclorometano, acetato de etila e uma mistura dos mesmos.

Método de preparação VI

É um método exemplar de construção do esqueleto dos compos-

tos que são representados pela fórmula (I) em que A^5 é S.



Etapa VI-1

É uma reação para construir um anel benzotiofeno com base na reação entre ilídio VIa tendo um tiol na posição *orto* e cloreto de acila VIb. A reação pode ser realizada na presença de uma base, e a condição inclui aquela descrita em Synthesis, (2), 155-7; 1988, por exemplo. Como para a base, exemplos da mesma inclui n-butil lítio, metilato de sódio e trietilamina.

Etapa VI-2

É uma reação para a síntese de um ácido carboxílico aromático. A reação pode ser realizada por metalização como adição de lítio ou magnésio com base em permuta entre halogênio e metal na presença de uma base, seguido por carboxilação usando gás de carbonato, gelo seco, etc. A condição de reação como descrito no Journal of Organic Chemistry (2008), 73(19), 7785-7788 pode ser empregada. Como para a base, n-butil lítio, s-butil lítio, t-butil lítio, um reagente de Grignard, e vários complexos de ato podem ser usados. Alternativamente, como descrito no e-EROS Enciclopedia of Reagents for Organic Synthesis 2001 (edição eletrônica; http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/104554785/HOME), condição de carboxilação usando um catalisador de metal de transição pode ser também empregada.

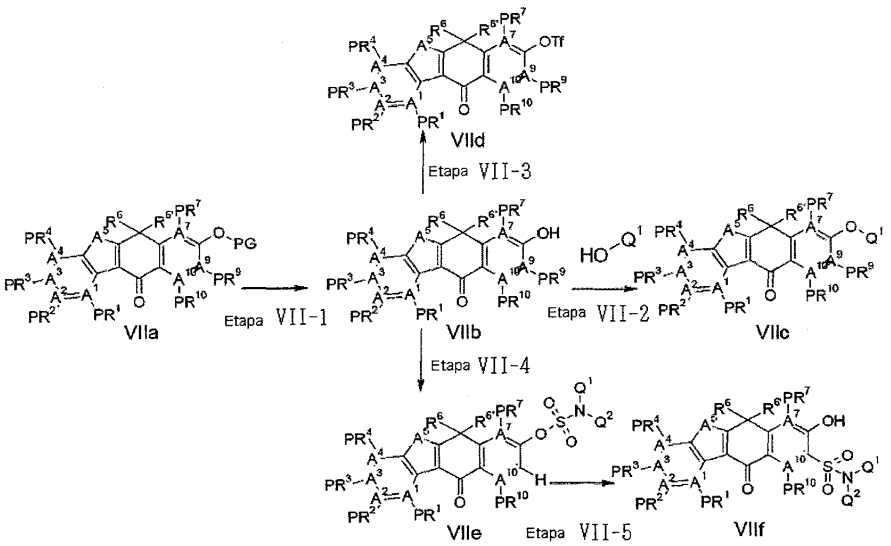
Etapa VI-3

Esta etapa corresponde à ciclização intramolecular na posição 3 de derivado de benzotiofeno dissubstituído VId de maneira catalítica ou não catalítica. Por exemplo, a condição de reação como descrito no Journal of the American Chemical Society, 130(23), 7286-7299; 2008 pode ser empregada. A reação pode ser realizada usando um agente de condensação tal como ácido fosfórico, ácido metanossulfônico-pentóxido de fósforo (reagente de Eaton) e similares. Alternativamente, é também possível que o ácido carboxílico seja primeiro convertido em cloreto de ácido carboxílico, um anidrido de ácido misto e similares e a ciclização é realizada sob condição Friedel-Crafts na presença de catalisador de ácido de Lewis. Como para o catalisador de ácido de Lewis usado para a reação, exemplos do mesmo incluem cloreto de alumínio, triflato de alumínio, triflato de bismuto, triflato de itérbio e $BF_3 \cdot OEt_2$.

Método de preparação VII Conversão e modificação de grupos funcionais

Aos grupos funcionais PR^1 a PR^{10} na fórmula (I) da presente invenção, vários grupos substituintes podem ser introduzidos com base em um método de conversão e modificação de um grupo funcional que é bem conhecido por uma pessoa versada na técnica pertinente. Aqui abaixo, exemplos representativos de conversão de grupo funcional serão explicados. Além disso, embora o seguinte esquema de reação seja específico naqueles exemplos, PR^8 e PR^9 são fornecidos para o composto tetracíclico que já é construído, ele pode ser também realizado para um intermediário durante quaisquer etapas explicadas nos métodos de preparação I a VI acima ou para um composto final. Além disso, ela pode ser realizada em qualquer posição de substituição de PR^1 a PR^4 e R^6 a PR^{10}.

Na seguinte fórmula, Q^1 e Q^2 representam qualquer grupo substituinte que constitui PR^1 a PR^4 e R^6 a PR^{10}.



Etapa VII-1

É uma etapa de desproteção um grupo de proteção para um grupo hidroxila aromático. Como um exemplo da grupo de proteção, um grupo metila, um grupo t-butila, um grupo benzila, um grupo benzila substituído, um grupo t-butildimetilsilila, um grupo tetra-hidropiranila e similares podem ser usados. Preferivelmente, é um grupo metila. Como para a desproteção, exemplos do mesmo incluem um método descrito no "Protective Groups in Organic Synthesis" (Greene e Wuts, 4ª Edição , John Wiley & Sons 2007), e ele pode ser apropriadamente usado de acordo com o tipo de cada grupo de proteção. Quando um grupo metila é usado como um grupo de proteção, várias condições de reação podem ser usadas seletivamente para a desproteção dependendo da reatividade. Exemplos das mesmas incluem aquecimento na presença de sal de ácido clorídrico de piridina, aquecimento na presença de um solvente com dodecano tiol e metilato de sódio e aquecimento na presença de um solvente com haleto de lítio anidroso, tribrometo de boro, TMSI e similares.

Etapa VII-2

É um dos métodos para a introdução um grupo substituinte com base em formação de ligação de éter com um grupo hidroxila aromático. Para formação de uma ligação de éter, reação de Mitsunobu descrita em uma

literatura conhecida (Mitsunobu, e outro, Synthesis, Volume 1, página 1, 1981) ou um método similar pode ser usado. Especialmente, a reação é realizada na presença de um composto de fósforo e um composto de azo em um solvente sob a condição de uma temperatura de reação de -78 °C até o ponto de ebulição do solvente. Como para o composto de fósforo, exemplos do mesmo incluem PPh_3 e tri-n-butilfosfina. Como para o composto de azo, exemplos do mesmo incluem DEAD, TMAD e ácido diisopropil azodicarboxílico. Além disso, usando-os em qualquer combinação, o composto alvo pode ser obtido.

Etapa VII-3

É uma etapa de realização de sulfonilação de trifluorometano em um grupo hidroxila aromático. A reação é realizada por reação com um reagente de reação tal como ácido trifluorometanossulfônico e similares na presença de uma base com ou sem um solvente sob a condição de uma temperatura de reação de -20°C até o ponto de ebulição do solvente. Como para a base usado para a reação, TEA, DIPEA, piridina, 2,6-lutidine, dimetilaminopiridina e similares podem ser usados. Preferivelmente, piridina é usado sem qualquer solvente. O éster de ácido trifluorometanossulfônico obtido VIId é um bom grupo de saída e pode ser usado fpara várias derivações.

Etapa VII-4

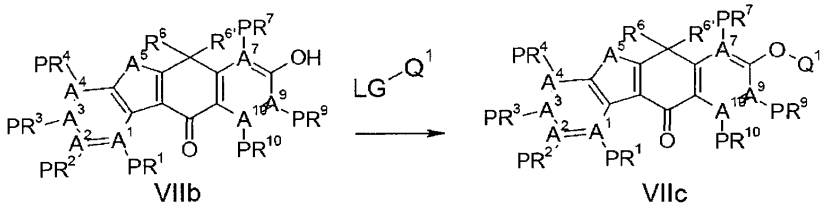
É uma etapa de obtenção de éster de ácido sulfâmico realizando sulfamoilação em um grupo hidroxila aromático. A reação é realizada por reação com um reagente de reação tal como cloreto de sulfamoíla e similares na presença de uma base com um solvente sob a condição de uma temperatura de reação de -20°C até o ponto de ebulição do solvente. Como para a base usado para a reação, hidreto de sódio, TEA, DIPEA, piridina, 2,6-lutidine, dimetilaminopiridina e similares podem ser usados. Preferivelmente, é hidreto de sódio. O éster de ácido sulfâmico obtido VIIe é um substrato para a redisposição *thiaFries* de etapa VII-5 e pode ser usado para várias derivações.

Etapa VII-5

Esta etapa corresponde à redisposição de um grupo sulfamoíla

para a posição adjacente na presença de um catalisador de ácido de Lewis sob a condição de uma temperatura de reação de 0°C até o ponto de ebulição do solvente quando a posição adjacente do éster de ácido sulfâmico é não substituída (isto é, C-H), isto é, uma reação chamada redisposição *thia-Fries*. Como para o catalisador usado para a reação, cloreto de alumínio, triflato de alumínio, triflato de bismuto, triflato de itérbio, $BF_3 \cdot OEt_2$ e similares podem ser usados. Preferivelmente, é cloreto de alumínio.

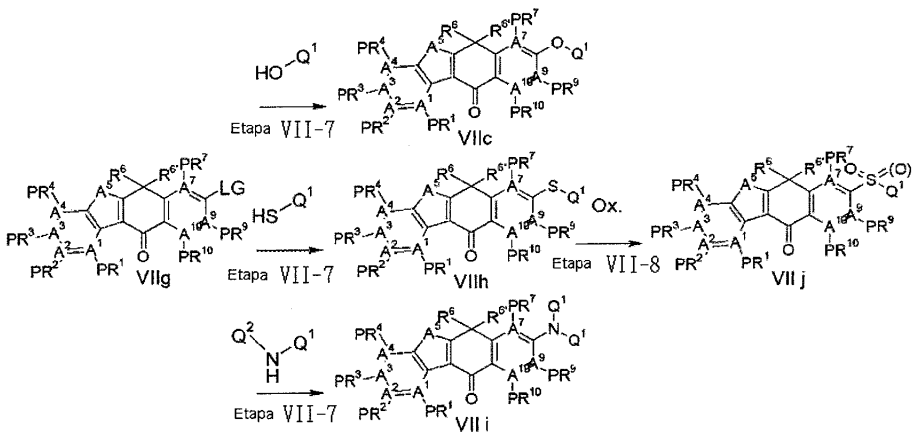
Etapa VII-6



VIIb VIIc

É outra etapa de introdução de um grupo substituinte com base em formação de uma ligação de éter. De acordo com a presente etapa, um reagente tendo um grupo de saída apropriado tal como haleto de alquila e similares é submetido à reação nucleofílica com o grupo hidroxila de composto VIIb na presença de uma base apropriada para formar uma ligação de éter. Como para a base, exemplos da mesma incluem uma base inorgânica tal como carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de césio, hidreto de sódio, hidreto de potássio, hidreto de cálcio e similares ou uma base orgânica tal como piridina, TEA, DIPEA e similares.

Além disso, usando haleto de arila, borato de arila e similares como um reagente tendo um grupo de saída, formação de uma ligação de diaril éter pode ser também obtida e usada. Quando a reatividade não é satisfatória, um catalisador tal como pó de cobre, acetato de cobre, iodeto de cobre e similares ou um ligante tal como fenantrolina, trans-1,2-ciclohexanodiamina e similares podem ser usados.



Etapa VII-7

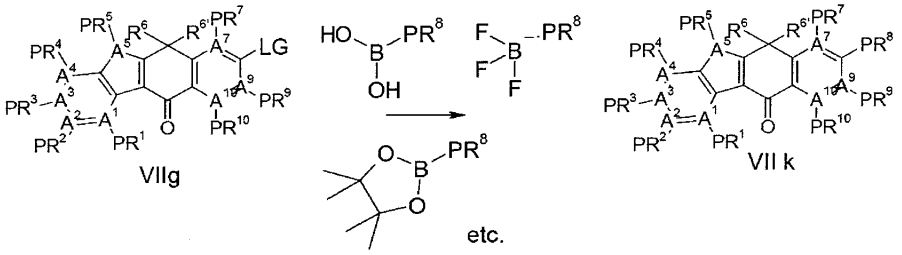
É uma reação para formação de uma ligação de entre arila e um heteroátomo usando o composto VIIg tendo um grupo de saída. A reação é realizada em um solvente inerte apropriado para a reação, na presença de uma base. Como para o grupo de saída LG, um halogênio, triflato e similares podem ser usados. Como para o solvente, exemplos do mesmo incluem tolueno, xileno, n-hexano, ciclo-hexano, DMF, DMA, EtOAc, DMSO, NMP, THF, DME, dioxano, acetonitrila e similares e uma mistura dos mesmos. Como para a base a ser usada para a reação, exemplos do mesmo incluem t-BuONa, t-BuOK, LiHMDS, NaHMDS, KHMDS, fosfato de potássio, carbonato de sódio, carbonato de potássio e carbonato de césio. Esta etapa pode ser também realizada usando um catalisador e um ligante. Como para o catalisador e um ligante (ou um complexo de catalisador-ligante), acetato de paládio, $Pd_2(dba)_3$, dímero de cloreto de π-alilpaládio, $PdCl_2(CH_3CN)_2$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, trialquilproazafosfatrano, $\{P(t\text{-}Bu)_3PdBr\}_2$, PPh_3, $P(o\text{-}tol)_3$, BINAP, DPPF, $P(t\text{-}Bu)_3$, DavePhos, JohnPhos, c-Hexila JohnPhos, S-Phos, X-Phos, t-ButilX-Phos, Xantfos, 4,5-bis[bis (3,5-bistrifluorometilfenil)fosfanil]-9,9-dimetil-9H-xanteno, sal de 1,3-dialildi-hidroimidazólio e similares podem ser usados, por exemplo.

Etapa VII-8

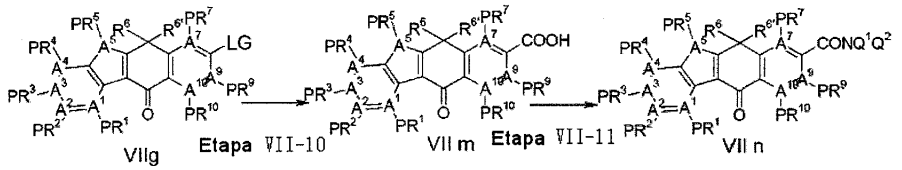
Quando um produto de reação de etapa VII-7 é tio éter VIIh, é possível obter composto de sulfóxido ou sulfona VIIj por oxidação com ácido

m-cloro perbenzoico, oxona, TEMPO e similares.

Etapa VII-9



É uma reação para formação de uma ligação de entre arila e carbono de SP^2 ou uma ligação entre arila e carbono de SP^3 em que composto VIIg tendo um grupo de saída é usado. A reação é realizada em um solvente inerte apropriado para a reação, na presença de uma base. Como para o grupo de saída LG, um halogênio, triflato e similares podem ser usados. Como para o solvente, exemplos do mesmo incluem tolueno, xileno, n-hexano, ciclo-hexano, DMF, DMA, EtOAc, DMSO, NMP, THF, DME, dioxano, acetonitrila, água, isopropanol e similares e uma mistura dos mesmos. Como para a base a ser usada para a reação, exemplos da mesma incluem t-BuONa, t-BuOK, LiHMDS, NaHMDS, KHMDS, fosfato de potássio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de césio, TEA e DIPEA. Esta etapa pode ser também realizada usando um catalisador e um ligante. Como para o catalisador e um ligante (ou um complexo de catalisador-ligante), acetato de paládio, $Pd_2(dba)_3$, dímero de cloreto de π-alilpaládio, $PdCl_2(CH_3CN)_2$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, trialquilproazafosfatrano, $\{P(t\text{-}Bu)_3PdBr\}_2$, PPh_3, $P(o\text{-}tol)_3$, BINAP, DPPF, $P(t\text{-}Bu)_3$, DavePhos, JohnPhos, c-Hexila JohnPhos, S-Phos, X-Phos, t-ButilX-Phos, Xantfos, 4,5-bis[bis (3,5-bistrifluorometilfenil)fosfanil]-9,9-dimetil-9H-xanteno, sal de 1,3-dialildihidroimidazólio e similares podem ser usados, por exemplo.



Etapa VII-10

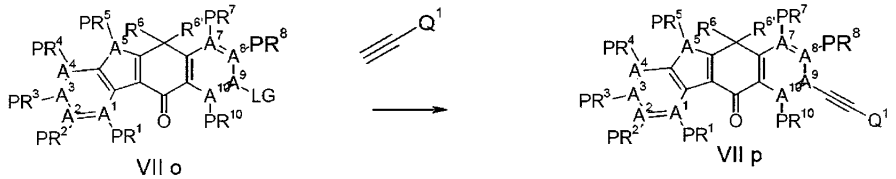
É uma reação de carboxilação usando o composto VIIg tendo um grupo de saída. A reação é realizada por reação com ácido fórmico (ou um equivalente sintético do mesmo) em um solvente inerte apropriado para a reação, na presença de uma base e um catalisador. Como para o grupo de saída LG, um halogênio, triflato e similares podem ser usados. O solvente e o catalisador podem ser selecionados e usados da mesma maneira como a etapa VII-9.

Etapa VII-11

É uma reação de amidação usando ácido carboxílico VIIm. Especialmente, a reação pode ser realizada por reação de condensação por desidratação usando várias aminas tais como amônia, aminas primárias, aminas secundárias, hidrazinas, hidrazinas substituídas e similares. A reação é realizada na presença de um agente de halogenação de ácido ou um agente de condensação por desidratação em um solvente aprótico sob a condição de uma temperatura de reação de -20°C até o ponto de ebulição do solvente, com ou sem um agente de esterificação ativo e uma base.

Como para o agente de halogenação de ácido, exemplos do mesmo incluem cloreto de oxalila e cloreto de tionila. Como para o agente de condensação por desidratação, exemplos do mesmo incluem 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 2-etóxi-1-etoxicarbonil-1,2-di-hidroquinolina (EEDQ), hexafluorofosfato de bromo-tris (pirrolidino)-fosfônio (PyBrOP), EDC e (benzotriazolilóxi)tripirrolidino-fosfônio=hexafluorofosfato (PyBOP). Como para o agente de esterificação, exemplos do mesmo incluem HOBt, di(N-succinimidil) carbonato e carbonil diimidazol. Como para a base, exemplos da mesma incluem TEA, DIPEA e DBU. Como para o solvente, exemplos do mesmo incluem DMF, DMA, DCM, acetona, THF, dioxano, DME, acetato de etila, MeCN, e uma mistura dos mesmos.

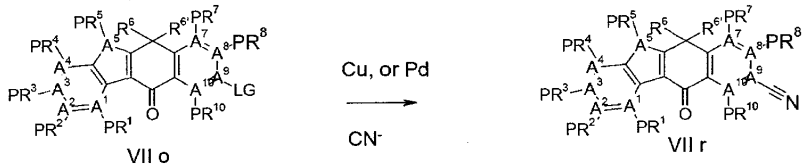
Etapa VII-12



VII o VII p

É uma etapa de formação de uma ligação entre arila e carbono de SP usando o composto VIIo tendo um grupo de saída. A reação é realizada por reação de alquino terminal em um solvente apropriado na presença de uma base e um catalisador com ou sem uma quantidade catalítica de um reagente de cobre, e a reação é referida como reação Sonogashira. Os reagentes e a condição para a reação são como definido na etapa IV-1 e etapa IV-3. Como uma variante de reação Sonogashira, exemplos do mesmo incluem um método descrito em Tetrahedron, 63(43), 10671-10683; 2007. Especialmente, por ter aminas secundárias e similares m um sistema de reação e usar brometo de propargila como um alquino, uma propargil amina pode ser introduzida.

Etapa VII-13



VII o VII r

É uma reação de formação de uma ligação entre arila e CN usando o composto VIIo tendo um grupo de saída. A reação pode ser realizada por adição de fonte de CN^- em um solvente apropriado na presença de um catalisador de cobre, zinco ou paládio, com ou sem um ligante, em vista da condição de reação mostrada em Organic Letters, 10(23), 5325-5328; 2008, Tetrahedron Letters, 49(32), 4693-4694; 2008 e Bioorganic & Medicinal Chemistry, 16(13), 6489-6500; 2008. Como para a fonte de CN^-, cianeto de cobre (I), cianeto de zinco (II), hexacianeto de ferro (III), cianeto de sódio, cianeto de potássio e similares podem ser usados.

Síntese de materiais de partida

Alguns dos materiais de partida para a presente invenção são novos compostos, e eles podem ser facilmente sintetizados da mesma maneira como conhecido reagir compostos ou de acordo com o método bem conhecido por uma pessoa versada na técnica.

Aqui acima, exemplos de um método de preparação dos compostos tendo a fórmula (I) de acordo com a presente invenção são descritos. Entretanto, a separação e purificação dos compostos alvo que são descritos

em detalhe em cada etapa de reação podem ser realizadas aplicando-se tratamentos químicos comuns tais como extração, concentração, remoção por destilação, cristalização, filtragem, recistalização, várias cromatografias, etc.

Farmacêutica da presente invenção

A composição farmacêutica da presente invenção compreende um veículo farmaceuticamente aceitável, além do composto que é selecionado como sendo útil para a invenção. Na presente especificação, o termo "veículo farmaceuticamente aceitável" significa um ou mais tipos de veículo sólido ou líquido, diluente ou material de encapsulação que é adequado para administração a mamíferos. Na presente especificação, o termo "aceitável" significa que não causa qualquer reação para substancialmente reduzir a eficácia farmacêutica de uma composição sob condição normal para uso, e os componentes da composição e o composto objeto podem ser misturados um com outro. O veículo farmaceuticamente aceitável deve ter ureza substancialmente elevada e toxicidade substancialmente baixa de modo que ele possa ser adequadamente administrado a um indivíduo a ser tratado, preferivelmente um animal, e mais preferivelmente um mamífero.

Como os materiais que podem ser usados como um veículo farmaceuticamente aceitável, exemplos dos mesmos incluem açúcares tais como lactose, glicose, sacarosa, e similares; amido tal como amido de milho, amido de batata e similares; celulose e derivados de celulose tais como carbóxi metil celulose de sódio, etil celulose, metil celulose e similares; pó de borracha de tragacanto; malte; gelatina; talco; agente lubrificante sólido tal como ácido esteárico ou estearato de magnésio e similares; sulfato de cálcio; óleos vegetais tais como óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de gergelim, azeite de oliva, óleo de milho, óleo de planta, óleo de cacau, e similares; álcoois poliídricos tais como propileno glicol, glicerina, sorbitol, manitol, polietileno glicol e similares; ácido algínico; um agente de emulsificação tal como TWEEN; umectante tal como lecitina e similares; corante; aromatizante; agente de produção de comprimido; estabilizante, antioxidante; conservante; água sem pirogênio; solução isotônica aquosa e solução de tampão de fosfato.

Quando a composição farmacêutica da presente invenção é usada como um inibidor de ALK ou um agente terapêutico ou profilático para um distúrbio proliferativo, ou usada contra depressão ou distúrbio da função cognitiva, como uma rotina de administração, administração oral, retal, parenteral (intravenosa, intramuscular, subcutânea), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, intrabexiga, tópica (colírio, pó, unguento, gel ou creme) ou administração por meio de inalação (*spray* bucal ou nasal) e similares podem ser considerados. Como para a forma de administração, exemplos do mesmo incluem um comprimido, um cápsula, um grânulo, pó, uma pílula, uma solução e suspensão oral aquosa ou não aquosa, e uma solução parenteral que é carregada em um recipiente adequado para ser dividida em diversas dosagens pequenas. Além disso, a forma de administração pode ser modificada por várias rotinas de administração incluindo transplante subcutâneo que fornece liberação controlada de um composto de fármaco.

A preparação anteriormente mencionada é preparada de acordo com um método geralmente conhecido na técnica usando aditivos tais como um veículo, um agente lubrificante (isto é, agente de revestimento), um agente de ligação, um agente de desintegração, um agente de estabilização, um corretor para sabor e cheiro, um diluente e similares.

Como um veículo, exemplos do mesmo incluem amido tais como amido, amido de batata, amido de milho, lactose, celulose cristalina e fosfato de hidrogênio de cálcio.

Como um agente de revestimento, exemplos do mesmo incluem etil celulose, hidroxipropil celulose, hidroxipropilmetil celulose, verniz, talco, cera de carnaúba e parafina.

Como um agente de ligação, exemplos do mesmo incluem polivinil pirrolidona, macrogol e os compostos descritos acima como um veículo.

Como um agente de desintegração, exemplos do mesmo incluem os compostos descritos como um veículo no acima e um amido quimicamente modificado ou celulose tal como croscarmelose de sódio, amido de carboximetila de sódio e pirrolidona de polivinila reticulada.

Como um agente de estabilização, exemplos do mesmo incluem

ésteres de ácido paraóxi benzoico tais como metil parabeno, propil parabeno e similares; álcoois tais como clorobutanol, benzil álcool, feniletil álcool e similares; cloreto de benzalcônio; fenóis tais como fenol, cresol e similares; timerosal; ácido desidroacético; e ácido sórbico.

Como corretor para sabor e cheiro, exemplos do mesmo incluem um adoçante, um agente de sabor ácido, um aromatizante e similares que são comumente usados na técnica.

Além disso, como um solvente para preparar uma preparação líquida, exemplos do mesmo incluem etanol, fenol, clorocresol, água purificada e água destilada.

Como um agente tensoativo ou um agente emulsificante, exemplos do mesmo incluem polissorbato 80, estearato de polioxil 40 e lauromacrogol.

Quando a composição farmacêutica da presente invenção é usada como um inibidor de ALK ou um agente terapêutico ou profilático para um distúrbio proliferativo, ou usada contra depressão ou distúrbio da função cognitiva, a quantidade de uso dos compostos da presente invenção ou sais ou solvatos dos mesmos varia dependendo do sintoma, idade, peso corporal, estado de saúde relativa de um indivíduo, administração de outros compostos de fármaco, método de administração e similares. Por exemplo, a quantidade que é geralmente eficaz para um paciente (isto é, animal de sangue quente, em particular humano) é, em um componente eficaz (isto é, o composto da presente invenção que é representado pela fórmula (I)), preferivelmente 0,001 a 1000 mg por 1 kg de peso corporal por dia, mais preferivelmente 0,01 a 300 mg por 1 kg de peso corporal por dia no caso de um agente oralmente administrado, e a dosagem por dia está preferivelmente na faixa de 1 a 800 mg para um paciente adulto com peso corporal normal. No caso de um agente parenteralmente administrado, é preferivelmente 0,001 a 1000 mg por 1 kg de peso corporal por dia, e mais preferivelmente, 0,01 a 300 mg por 1 kg de peso corporal por dia. É preferível administrá-la uma vez ao dia ou em dosagens divididas ao dia, dependendo do sintoma de um indivíduo a ser tratado.

[Exemplo]

Aqui abaixo, a presente invenção sera explicada em maiores detalhes em vista dos seguintes exemplos. Entretanto, a presente invenção não está limitada pelos exemplos.

Análise de RMN

A análise de RMN foi realizada usando JNM-EX270 (270 MHz, fabricado por JEOL), JNM-GSX400 (400 MHz, fabricado por JEOL), ou 400 MR (400 MHz, fabricado por Varian). Os dados de RMN foram expressos em ppm (partes por milhão; δ), ao mesmo tempo que foram comparados com sinal bloqueado por deutério obtido de um solvente de amostra.

Espectro de Massa

A avaliação foi realizada usando JMS-DX303 ou JMS-SX/SX102A (ambos fabricados por JEOL).

Dados de cromatografia líquida de desempenho elevado-espectro de massa (LC-MS)

A avaliação foi realizada usando Micromass (ZMD, fabricado por Micromass) equipado com cromatografia líquida de desempenho elevado gradiente 996-600E (fabricado por Waters) ou Micromassa (ZQ, fabricado por Micromass) equipado com cromatografia líquida de desempenho elevado gradiente 2525 (fabricado por Waters).

Uma das seguintes condições que são descritas na tabela 1 abaixo foi considerada como uma condição para cromatografia líquida de desempenho elevado.

Tabela 1

Condição de análise	Aparelho	Coluna usada	Temperatura da coluna	Fase móvel gradiente	Taxa de fluxo (ml/min)	Detecção de comprimento de onda
A	ZMD	Cadenza CD-C18 (Intakt) 3,0m, D.I.x 30 mm, 3 um	35°	A) 0,05% TFA, H2O B) 0,05% TFA, MeCN (A/B):95/5 => 0/100 (3,5 min) => 0/100 (1 min)	1,5	210-400 nm PDA total

Condição de análise	Aparelho	Coluna usada	Temperatura da coluna	Fase móvel gradiente	Taxa de fluxo (ml/min)	Detecção de comprimento de onda
B	ZMD	Cadenza CD-C18 (Intakt) 3,0mm, D.I.x 30 mm, 3 um	35°	A) 0,05% TFA, H2O B) 0,05% TFA, MeCN (A/B):95/5 => 0/100 (9,5 min) => 0/100 (2,5 min)	1,0	210-400 nm PDA total
C	ZQ	Chromolith Flash RP-18e (Merck KGaA) 4,6 mm, D.I. x 25 mm	Temperatura ambiente	A) 10 mM AcONH4, H2O B) MeOH (A/B) :95/5 => 0/100 (3 min) => 0/100 (2 min)	2,0	210-400 nm PDA total
D	ZQ	Chromolith Flash RP-18e (Merck KGaA) 4,6 mm, D.I. x 25 mm	Temperatura ambiente	A) 10 mM AcONH4, H2O B) MeCN (A/B) :95/5 => 0/100 (3 min) => 0/100 (2 min)	2,0	210-400 nm PDA total
F	ZQ	Cadenza CD—C18 (Intakt) 3,0 mm, D.I.x 30 mm, 3 um	35°	A) 0,05% TFA, H2O B) 0,05% TFA, MeCN (A/B) :95/5 => 0/100 (3,5 min) => 0/100 (1 min)	1,5	210-400 nm PDA total
H	ZQ	Cadenza CD—C18 (Intakt) 3,0 mm, D.I.x 30 mm, 3 um	35°	A) 0,05% TFA, H2O B) 0,05% TFA, MeCN (A/B) :95/5 -> 0/100 (9,5 min) => 0/100 (2,5 min)	1,0	210-400 nm PDA total
I	ZQ	Ascentis Express C18 (Sigma Aldrich) 2,1 mm, D.I. x 50 mm	Temperatura ambiente	A) 10 mM AcONH4, H2O B) MeOH (A/B) :95/5 => 0/100 (9,5 min) => 0/100 (1 min)	1,0	210-400 nm PDA total

Condição de análise	Aparelho	Coluna usada	Temperatura da coluna	Fase móvel gradiente	Taxa de fluxo (ml/min)	Detecção de comprimento de onda
S	ZQ	Sunfire C18 (Waters) 4,5 mm, D.I. x 50 mm, 5 um	Temperatura ambiente	A) 0,05% TFA, H2O B) 0,05% TFA, MeCN (A/B) :90/10 => 5/95 (3,5 min) => 90/10 (0,5 min)	4,0	200-400 nm PDA total
T	ZQ	Sunfire C18 (Waters) 4,5 mm, D.I. x 50 mm, 5 um	Temperatura ambiente	A) 0,05% TFA, H2O B) 0,05% TFA, MeCN (A/B) :90/10 => 5/95 (2 min) => 5/95 (1,5 min) => 90/10 (0,5 min)	4,0	200-400 nm PDA total
U	ZQ	WAKOsil I 3C18 AR, (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) 4,6 mm, D.I. x 30 mm	Temperatura ambiente	A) 0,05% TFA, H2O B) 0,05% TFA, MeCN (A/B) :90/10 => 90/10 (0,2 min) => 5/95 (3,1 min) => 5/95 (1,4 min)	2,0	210-400 nm PDA total
W	ZMD	Sunfire C18 (Waters) 4,5 mm, D.I. x 50 mm, 5 um	Temperatura ambiente	A) 0,05% TFA, H2O B) 0,05% TFA, MeCN (A/B) :90/10 => 5/95 (3,5 min) => 90/10 (1 min) => 90/10 (0,5 min)	4,0	210-400 nm PDA total
Y	ZMD	Sunfire C18 (Waters) 4,5 mm, D.I. x 50 mm, 5 um	Temperatura ambiente	A) 0,05% TFA, H2O B) 0,05% TFA, MeCN (A/B) :90/10 => 0/100 (3,5 min) => 0/100 (1 min)	2,0	210-400 nm PDA total

Reação de micro-ondas

A reação foi realizada usando um frasconetes de reação de tampa presa juntamente com um Explorer™ (fabricado por CEM Microwave Technology) ou um iniciador (fabricado por Biotage). Cenário de produtividade

máxima inclui resfriamento do vaso de reação por ar a fim de evitar o aumento de temperatura causado por irradiação por micro-ondas.

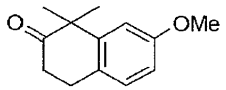
Reagentes comercialmente disponíveis foram obtidos e usados sem qualquer outra purificação. A temperatura ambiente indica a faixa de temperatura dentre cerca de 20 a 25°C. Toda a reação não aquosa foi realizada em solvente anidroso sob atmosfera de nitrogênio ou argônio. Para concentração sob pressão reduzida ou remoção de um solvente por destilação, um evaporador giratório foi usado.

Para a preparação dos compostos, quando existe uma possibilidade de ter uma reação colateral indesejável, um grupo funcional foi protegido usando um grupo de proteção para produzir um molécula alvo, e o grupo de proteção foi removido posteriormente, se desejado. Seleção, adição e remoção de um grupo de proteção foram realizadas de acordo com o método descrito na literatura [Greene e Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" (4ª Edição , John Wiley & Sons 2007)], por exemplo.

[Exemplo 1]

Composto A2

7-Metóxi-1,1-dimetil-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona



7-Metóxi-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona (Composto A1, 209 g, 1,18 mol), sulfato de hidrogênio de tetrabutilamônio (40 g, 0,118 mol) e iodeto de metila (162 g, 2,60 mol) foram suspensos em THF (500 ml) em temperatura ambiente. Sob agitação, a mistura foi adicionada com 50% solução aquosa de hidróxido de potássio (400 g) durante 5 minutos. O refluxo ocorreu quando a temperatura interna rapidamente aumentou. Assim que a temperatura interna parou de aumentar, a agitação foi continuada durante 45 min. A solução reacional foi diluída com água destilada (1 L) e extraída duas vezes com CPME (1,5L). A camada orgânica combinada foi lavada (água destilada 1 L × 3), seca sobre sulfato de sódio anidroso, e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto resultante foi recristalizado com MeOH (1 L) e água destilada (500 ml) para obter o composto do título como um cristal

tipo agulha incolor (177 g, 73%).

^{1}H-RMN(400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1. 43 (6 H, s), 2. 65 (2 H, t, 12 Hz), 3. 02 (2 H, t, 12 Hz), 3. 79 (3 H, s), 6. 74 (1 H, m), 6. 87 (1 H, m), 7. 24 (1 H, m).

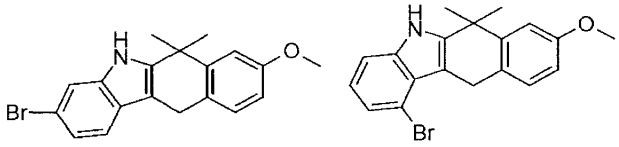
LCMS: m/z 205 $[M+H]^+$

[Exemplo 2]

Composto A3-1, composto A3-2

3-Bromo-8-metóxi-6,6-dimetil-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol

1-Bromo-8-metóxi-6,6-dimetil-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol

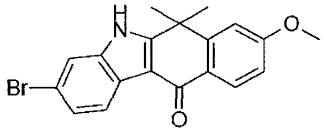


7-Metóxi-1,1-dimetil-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona (Composto A2, 66,2 g, 324 mmol) e sal de ácido clorídrico de 3-bromofenil-hidrazina (71,0 g, 318 mmol) foram dissolvidos em AcOH (350 ml) e refluxados sob agitação durante 6 horas. O solvente de reação foi removido por destilação sob pressão reduzida para obter o produto bruto como uma mistura do composto do título A3-1 e A3-2.

[Exemplo 3]

Composto A4

3-Bromo-8-metóxi-6,6-dimetil-5,6-di-hidrobenzo[b]carbazol-11-ona



O produto bruto obtido do acima (isto é, mistura de A3-1 e A3-2) foi dissolvido em um solvente de mistura de THF (450 ml) e água destilada (50 ml), adicionado imediatamente com DDQ (115 g, 509 mmol), e em seguida agitado em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura reacional foi diluída com CPME 3L, e a camada orgânica foi lavada três vezes com solução aquosa de hidróxido de sódio a 0,5 N (1 L) e duas vezes com água destilada (1 L) na ordem e seca sobre sulfato de sódio anidroso. A camada orgânica foi concentrada para 500 ml sob pressão reduzida. O produto pre-

cipitado foi coletado por filtração e lavado com uma pequena quantidade de CPME para obter o composto do título como um cristal amarelo (48 g, 40%).

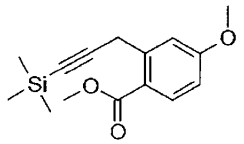
^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1. 73 (6 H, s), 3. 90 (3 H, s), 7. 06-7. 09 (1 H, m), 7. 32-7. 38 (2 H, m), 7. 65-7. 66 (1 H, m), 8. 09-8,17 (2 H, m), 12. 32 (1 H, br. s).

LCMS: m/z 370, 372 $[M+H]^+$

[Exemplo 4]

Composto AA1

Metil éster de ácido 4-metóxi-2-(3-trimetilsilanilprop-2-inil)-benzoico



À solução de THF (16 ml) de metil éster de ácido 2-bromometil-4-metóxi-benzoico (961 mg, 4,09 mmol), trifenilfosfina (107 mg, 0,1 eq.), carbonato de césio (1,87 g, 1,4 eq.), iodeto de cobre (59 mg, 0,076 eq.) e tris (dibenzilidenoacetona)dipaládio (86 mg, 0,023 eq.) foram adicionados, desgaseificados, inundados com gás de nitrogênio, adicionados com trimetilsililacetileno (734 µl, 1,3 eq.), e em seguida agitados durante a noite a 55°C. À solução reacional, solução aquosa saturada de cloreto de amônio foi adicionada seguida por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de magnésio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter o composto do título (substância oleosa marrom, 606 mg, 54%).

^{1}H-RMN(400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,93 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,33 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 6,78 (1 H, dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 4,09 (2 H, s), 3,86 (3 H, s), 3,84 (3 H, s), 0,14 (9 H, s).

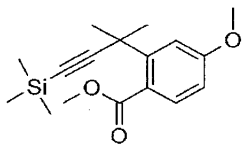
LCMS: m/z 277 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,30 min (condição de análise U)

[Exemplo 5]

Composto AA2

metil éster de ácido 2-(1,1-dimetil-3-trimetilsilanilprop-2-inil)-4-metóxi-benzoico



À solução de tolueno (4 ml) de metil éster de ácido 4-metóxi-2-(3-trimetilsilanil-prop-2-inil)-benzoico (Composto AA1, 273 mg, 0,988 mmol), bis (trimetilsilil) amida de sódio (2,1 ml, solução a 1,9 m, 4 eq.) e iodometano (308 μl, 5 eq.) foram adicionados a -78°C. Após permitir a temperatura reacional aumentar para temperatura ambiente, a mistura foi agitada durante 2 horas. À solução reacional, solução aquosa saturada de cloreto de amônio foi adicionada seguida por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de magnésio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter o composto do título (substância oleosa amarela, 226 mg, 75%).

^{1}H-RMN(400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,45 (1,0 H, d, J = 8,4 Hz), 7,09 (1. 1 H, d, J = 2,6 Hz), 6,75 (1 H, m), 3,84 (3 H, s), 3,82 (3 H, s), 1,70 (6 H, s), 0,14 (9 H, s)

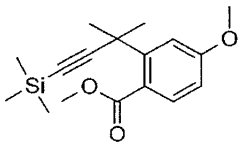
LCMS: m/z 305 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,38 min (condição de análise U)

[Exemplo 6]

Composto AA3

metil éster de ácido 2-(1,1-dimetilprop-2-inil)-4-metóxi-benzoico



À solução de THF (18 ml) de metil éster de ácido 2-(1,1-dimetil-3-trimetilsilanilprop-2-inil)-4-metóxi-benzoico (Composto AA2, 912 mg, 3

mmol), fluoreto de tetrabutilamônio (2,061 g, 2,6 eq.) foi adicionado, e em seguida agitado durante 3 horas em temperatura ambiente. À solução reacional, solução aquosa saturada de cloreto de amônio foi adicionada seguida por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de magnésio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter o composto do título (substância oleosa amarela, 524 mg, 75%).

^{1}H-RMN(400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,44 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,05 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 6,76 (1 H, dd, J = 8,4, 2,3 Hz), 3,84 (3 H, s), 3,82 (3 H, s), 1,73 (6 H, s)

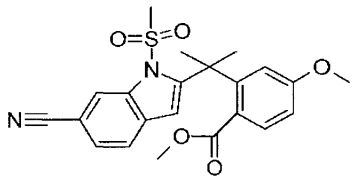
LCMS: m/z 223 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,55 min (condição de análise U)

[Exemplo 7]

Composto AA4

metil éster de ácido 2-[1-(6-ciano-1-metanossulfonil-1H-indol-2-il)-1-metiletil]-4-metóxi-benzoico



À solução de DMF (2 ml) de metil éster de ácido 2-(1,1-dimetilprop-2-inil)-4-metóxi-benzoico (Composto AA3, 134 mg, 0,577 mmol) e N-(2-bromo-5-cianofenil)metanossulfonamida (Composto AA5, 167 mg, 1,05 eq.), iodeto de cobre (9 mg, 0,08 eq.) e TEA (129 µl, 1,6 eq.) foram adicionados, desgaseificados e inundados com gás de nitrogênio, adicionados com diclororobis (trifenilfosfina) paládio (20 mg, 0,05 eq.), e em seguida desgaseificados e inundados novamente com gás de nitrogênio. Após agitar durante 2 horas a 90°C, a solução reacional foi adicionada com água, extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma salmoura e seca sobre sulfato de magnésio. O agente de secagem foi removido por filtra-

ção e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter o composto do título (sólido branco, 152 mg, 62%).

^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,19 (1 H, dd, J = 0,6, 0,6 Hz), 7,84 (1 H, dd, J = 8,0, 0,6 Hz), 7,67 (1 H, dd, J = 8,0, 1,3 Hz), 7,13 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,99 (1 H, s), 6,96 (1 H, br. s), 6,85 (1 H, dd, J = 8,4, 2,5 Hz), 3,78 (3 H, s), 3,12 (3 H, s), 3,09 (3 H, br. s), 1,89 (6 H, s).

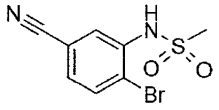
LCMS: m/z 427 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,77 min (condição de análise U)

[Exemplo 8]

Composto AA5

N-(2-Bromo-5-cianofenil)metanossulfonamida



A uma mistura de 3-amino-4-bromo-benzonitrila (1,98 g, 10 mmol), TEA (5,06 g, 50 mmol), e cloreto de metileno (50 ml), cloreto de mesila (2,71 ml, 35 mmol) foi adicionado a 0°C e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Água foi adicionada à solução reacional, que foi em seguida extraída com diclorometano. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram adicionados com tetra-hidrofurano (100 ml), água (400 µl) e hidreto de sódio (540 mg, 15,5 mmol), e agitados em temperatura ambiente durante 16 horas. À solução reacional, a solução aquosa saturada de cloreto de amônio (200 ml) foi adicionada seguida por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (hexano/acetato de etila) para obter o composto do título (2,48 g, 90%).

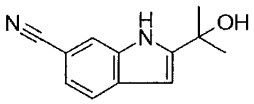
^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9,82 (1 H, s), 7,87 (1 H, d, J=4 Hz), 7,75 (1 H, d, J=8 Hz), 7,70 (1 H, dd, J=8 Hz, 4 Hz), 3,14(3 H, s)

Tempo de retenção de HPLC: 1,63 min (condição de análise U)

[Exemplo 9]

Composto AA6

2-(1-Hidróxi-1-metiletil)-1H-indol-6-carbonitrila



À N-(2-bromo-5-cianofenil)metanossulfonamida (Composto AA5, 230 mg, 1 mmol), 3-metil-2-butin-3-ol (0,15 ml, 1,5 mmol), X-Phos (72 mg, 15% mol), $PdCl_2(CH_3CN)_2$ (13 mg, 5% mol) e carbonato de césio (390 mg, 2 mmol), DMA (2 ml) foi adicionado, e a mistura foi agitada a 100°C durante 3 horas. Água e solução de ácido clorídrico a 5 N foram adicionados à solução reacional, que foi em seguida extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (hexano/acetato de etila) para obter o composto do título (130 mg, 75%).

^{1}H-RMN(400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,76 (1 H, s), 7,68 (1 H, s), 7,60 (1 H, d, J=8 Hz), 7,32 (1 H, dd, J=8 Hz, 4 Hz), 6,37 (1 H, m), 1,93 (1 H, s), 1,70 (6 H, s)

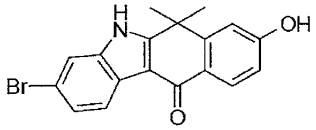
LCMS: m/z 201 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,12 min (condição de análise U)

[Exemplo 10]

Composto A5-1

3-Bromo-8-hidróxi-6,6-dimetil-5,6-di-hidrobenzo[b]carbazol-11-ona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A6, o composto do título foi sintetizado de composto A4.

^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,30 (1 H, s), 10,21 (1 H, s), 8,06-8,11 (1 H, m), 8,01-8,05 (1 H, m), 7,62-7,66 (1 H, m), 7,32-7,37 (1 H, m), 7,08-7,12 (1 H, m), 6,84-6,90 (1 H, m), 1,69 (6 H, s).

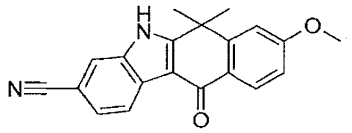
LCMS: m/z 356, 358 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,30 min (condição de análise U)

[Exemplo 11]

Composto A5-2

8-Metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



(Método 1) 3-Bromo-8-metóxi-6,6-dimetil-5,6-di-hidrobenzo[b]carbazol-11-ona (Composto A4, 10,45 g, 28,2 mmol) e cianeto de cobre (I) (5,0 g, 50,2 mmol) foram dissolvidos em NMP (100 ml), seguidos por agitação a 170°C durante 17 horas. A mistura reacional foi suspensa em acetato de etila (500 mL) e água destilada (200 mL). As matérias insolúveis foram removidas por filtração de celita e lavadas duas vezes com acetato de etila (300 mL × 2). A camada orgânica foi lavada uma vez com uma solução aquosa de EDTA de dissódio (200 mL) e duas vezes com salmoura saturada (200 mL) em ordem, e seca sobre sulfato de sódio anidroso. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida para produzir um produto, que foi suspenso e lavado com uma pequena quantidade de CPME para obter o composto do título como um cristal incolor (6,58 g, 73%).

(Método 2) À solução de THF (5,6 ml) de metil éster de ácido 2-[1-(6-ciano-1-metanossulfonil-1H-indol-2-il)-1-metiletil]-4-metóxi-benzoico (Composto AA4, 138 mg, 0,324 mmol), fluoreto de tetrabutilamônio (514 mg, 6 eq.) foi adicionado, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A seguir, solução aquosa a 2 M de hidróxido de sódio (5,6 ml) foi adicionada à mistura, que foi em seguida agitada durante 4 horas, adicionada com HCl a 1 M, e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de magnésio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram dissolvidos em acetato de etila (10 ml) e adicionados com solução de HCl a 4 M e acetato de etila (10 ml) seguida por agitação em temperatura ambiente durante 30 minutos. Os resíduos obtidos após con-

centração da solução reacional sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter o composto do título (89,2 mg, 62%).

(Método 3) A nitrobenzeno (5 ml) e cloreto de alumínio (400 mg, 3 mmol), cloreto de 4-metoxibenzoíla (400 mg, 2,3 mmol) foi adicionado. Após agitar durante 30 min em temperatura ambiente, 2-(1-hidróxi-1-metil-etil)-1H-indol-6-carbonitrila (Composto AA6, 200 mg, 1 mmol) foi adicionado seguido por agitação em temperatura ambiente durante 3 horas. Água foi adicionada à solução reacional, que foi em seguida extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (hexano/acetato de etila) para obter o composto do título (127 mg, 40%).

^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,71 (6 H, s), 3,89 (3 H, s), 7,07-7,09 (1 H, m), 7,34 (1 H, s), 7,58-7,60 (1 H, m), 7,99 (1 H, s), 8,14-8,16 (1 H, m), 8,30-8,32 (1 H, m), 12,32 (1 H, br. s),

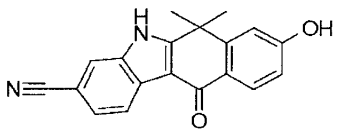
LCMS: m/z 317 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,56 min (condição de análise U)

[Exemplo 12]

Composto A6

<u>8-Hidróxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila</u>



8-Metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila (Composto A5-2, 6,58 g, 20,8 mmol) foi dissolvido em sal de ácido clorídrico de piridina (25,0 g), e agitado a 170°C durante 13 horas. A mistura reacional foi dividida em acetato de etila (400 mL) e água destilada (400 mL), e a camada aquosa foi extraída mais uma vez com acetato de etila (400 mL). A camada orgânica combinada foi lavada duas vezes com água destilada (100 mL) e uma vez com salmoura saturada (100 mL) em ordem, e seca

sobre sulfato de sódio anidroso. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida para produzir um produto, que foi suspenso e lavado com uma pequena quantidade de CPME para obter o composto do título como um cristal incolor (5,91 g, 93%).

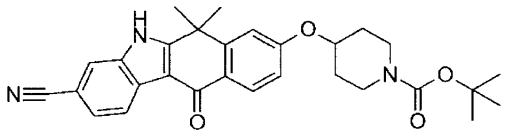
^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,73 (6 H, s), 6,87-6,90 (1 H, m), 7,11 (1 H, s), 7,57-7,59 (1 H, m), 7,97 (1 H, s), 8,04-8,06 (1H, m), 8,29-8,31 (1 H, m), 10,27 (1 H, s), 12,66 (1 H, br. s),

LCMS: m/z 303 $[M+H]^+$

[Exemplo 13]

Composto A7-1

terc-butil éster de ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilóxi)-piperidina-1-carboxílico



8-Hidróxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila (Composto A6, 30 mg, 0,099 mmol) foi dissolvido em THF (1 mL), adicionado com terc-butil éster de ácido 4-hidróxi-piperidina-1-carboxílico (40 mg, 2 eq.), trifenilfosfina (52 mg, 2 eq.), e azodicarboxilato de diisopropila (43 μL, 2 eq.) em ordem, e agitado em temperatura ambiente durante 4 horas. A solução reacional foi vertida em água, e em seguida extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e seca sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter o composto do título (37 mg, 76%).

^{1}H-RMN(400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9,44 (1 H, s), 8,77 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 8,62 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,00 (1 H, s), 7,81 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,34 (1 H, s), 7,26 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 4,85-4,93 (1 H, m), 3,96-4,04 (2 H, m), 3,60-3,70 (2 H, m), 2,19-2,32 (2H, m), 1,89-2,15 (8 H, m), 1,74 (9 H, s)

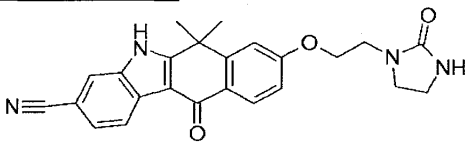
LCMS: m/z 430 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 4,09 min (condição de análise W)

[Exemplo 14]

Composto A7-2

6,6-Dimetil-11-oxo-8-[2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-ethoxi]-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-1, o composto do título foi preparado de composto A6 e 1-(2-hidróxi-etil)-imidazolidin-2-ona.

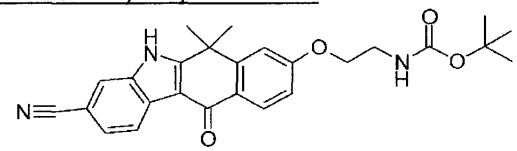
LCMS: m/z 415 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,96 min (condição de análise W)

[Exemplo 15]

Composto A7-3

terc-butil éster de ácido [2-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilóxi)-etil]-carbâmico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-1, o composto do título foi preparado de composto A6 e terc-butil éster de ácido (2-hidróxi-etil)-carbâmico.

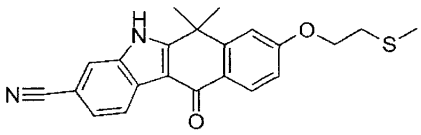
LCMS: m/z 346 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,40 min (condição de análise W)

[Exemplo 16]

Composto A7-4

6,6-Dimetil-8-(2-metilsulfanil-etóxi)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do com-

posto A7-1, o composto do título foi preparado de composto A6 e 2-metiltioetanol.

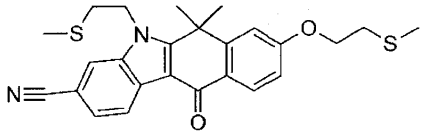
LCMS: m/z 451 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 4,23 min (condição de análise W)

[Exemplo 17]

Composto A7-5

6,6-Dimetil-8-(2-metilsulfanil-etóxi)-5-(2-metilsulfanil-etil)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



O composto do título foi obtido como um subproduto da síntese de composto A7-4.

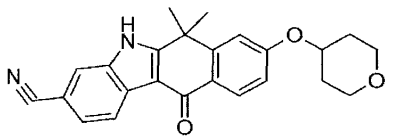
LCMS: m/z 377 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,75 min (condição de análise W)

[Exemplo 18]

Composto A7-6

6,6-Dimetil-11-oxo-8-(tetra-hidro-piran-4-ilóxi)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-1, o composto do título foi preparado de composto A6 e tetra-hidropiran-4-ol.

^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,72 (1 H, br.s), 8,32 (1 H, d, 8,5 H z), 8,15 (1 H, d, 8,5 Hz), 8,01 (1 H, s), 7,61 (1 H, d, 8,5 Hz), 7,38 (1 H, s), 7,15 (1 H, d, 8,5 Hz), 4,86-4,81 (1 H, m), 3,93-3,88 (2 H, m), 3,58-3,52 (2 H, m), 2,06-2,00 (2 H, m), 1,85 (6 H, s), 1,69-1,60 (2 H, m)

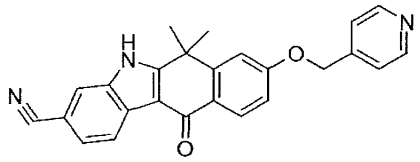
LCMS: m/z 387 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,47 min (condição de análise W)

[Exemplo 19]

Composto A7-7

6,6-Dimetil-11-oxo-8-(piridin-4-ilmetóxi)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-1, o composto do título foi preparado de composto A6 e piridin-4-ilmetanol.

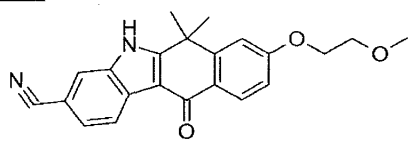
LCMS: m/z 394 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,56 min (condição de análise W)

[Exemplo 20]

Composto A7-8

8-(2-Metoxietóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-1, o composto do título foi preparado de composto A6 e 2-metoxietanol.

^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 11,69 (1 H, br. s), 8,27 (1 H, d, 7,9 Hz), 8,10 (1 H, d, 8,5 Hz), 7,95 (1 H, s), 7,55 (1 H, d, 7,9 Hz), 7,32 (1 H, d, 2. 4 Hz), 7,05 (1 H, d, 8,5 Hz), 4,22 (2 H, t, 4,3 Hz), 3,67 (2 H, t, 4,3 Hz), 1,72 (6 H, s)

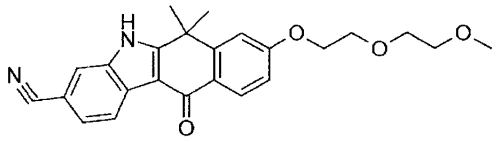
LCMS: m/z 361 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,38 min (condição de análise W)

[Exemplo 21]

Composto A7-9

8-[2-(2-Metoxietóxi)ethoxi]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-1, o composto do título foi preparado de composto A6 e 2-(2-metoxietóxi)etanol.

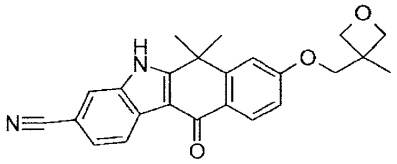
LCMS: m/z 405 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,32 min (condição de análise W)

[Exemplo 22]

Composto A7-10

6,6-Dimetil-8-(3-metiloxetan-3-ilmetóxi)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-17, o composto do título foi preparado de composto A6 e 3-clorometil-3-metiloxetano.

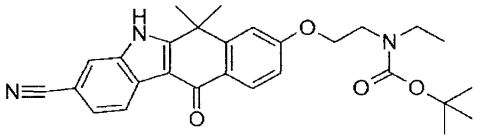
LCMS: m/z 387 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,23 min (condição de análise S)

[Exemplo 23]

Composto A7-11-1

terc-butil éster de ácido [2-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilóxi)etil]etil-carbâmico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-1, o composto do título foi preparado de composto A6 e terc-butil éster de ácido etil-(2-hidróxi-etil)-carbâmico.

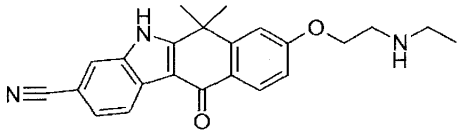
LCMS: m/z 474 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,93 min (condição de análise U)

[Exemplo 24]

Composto A7-11-2

8-(2-Etilaminoetóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A8-1, o composto do título foi preparado de composto A7-11-1.

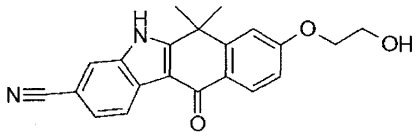
LCMS: m/z 374 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,35 min (condição de análise U)

[Exemplo 25]

Composto A7-12

8-(2-Hidroxietóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-17, o composto do título foi preparado de composto A6 e 2-bromoetanol.

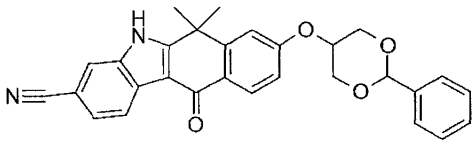
LCMS: m/z 437 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,93 min (condição de análise U)

[Exemplo 26]

Composto A7-13-1

6,6-Dimetil-11-oxo-8-(2-fenil-[1,3]dioxan-5-ilóxi)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do com-

posto A7-1, o composto do título foi preparado de composto A6 e 2-fenil-[1,3]dioxan-5-ol.

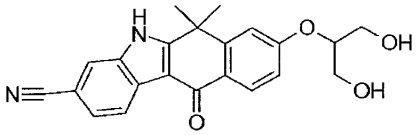
LCMS: m/z 465 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 4,10 min (condição de análise W)

[Exemplo 27]

Composto A7-13-2

8-(2-Hidróxi-1-hidroximetiletóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Tricloreto férrico anidroso (56 mg, 5 eq.) foi adicionado à suspensão de diclorometano (2 mL) de 6,6-dimetil-11-oxo-8-(2-fenil-[1,3]dioxan-5-ilóxi)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila (Composto A7-13-1, 13 mg, 0,028 mmol), e agitado em temperatura ambiente durante 1 hora. A solução reacional foi adicionada à água, e em seguida extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e seca sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia líquida de alto desempenho para obter o composto do título (7 mg, 46 %).

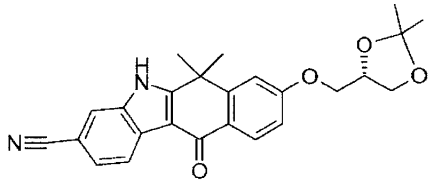
LCMS: m/z 377 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,70 min (condição de análise W)

[Exemplo 28]

Composto A7-14-1

8-((S)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do com-

posto A7-17, o composto do título foi preparado de composto A6 e (R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil éster de ácido tolueno-4-sulfônico.

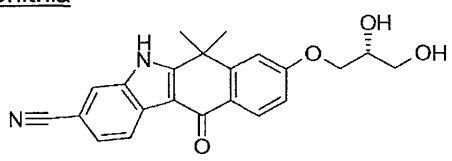
LCMS: m/z 417 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,47 min (condição de análise Y)

[Exemplo 29]

Composto A7-14-2

8-((R)-2,3-Di-hidróxi-propóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



À solução de THF e água (4 : 1, 1 mL) de 8-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila (Composto A14-1, 30 mg, 0,07 mmol), ácido sulfônico de canfor (36 mg, 0,14 mmol) foi adicionado em temperatura ambiente. Após agitar em temperatura ambiente durante 38 h, a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol) para obter o composto do título (sólido branco, 28 mg, 72 %).

^{1}H-RMN(300 MHz, DMSO-d_6) σppm ; 12,7 (s, 1 H), 8,31 (d, 1 H, J=8,01 Hz), 8,15 (d, 1H, J=8,77 Hz), 8,00 (s, 1 H), 7,60 (d, 1 H, J=8,01 Hz), 7,12 (s, 1 H), 7,09 (d, 1 H, J=8,77 Hz), 4,46 (m, 1 H), 4,15 (m, 3 H), 3,78 (m, 1 H), 1,76 (s, 6 H), 1,38 (s, 3 H), 1,32 (s, 3 H)

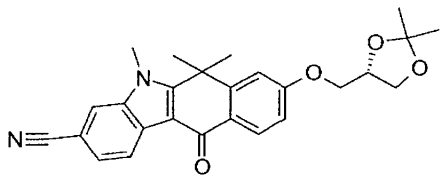
LCMS: m/z 377 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,80 min (condição de análise U)

[Exemplo 30]

Composto A7-14-3

8-((S)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-5,6,6-trimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila

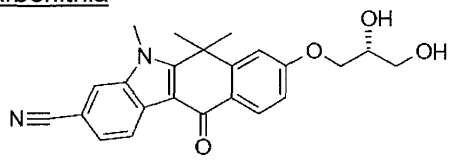


Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-4, o composto do título foi preparado como um produto bruto de composto A7-14-1.

[Exemplo 31]

Composto A7-14-4

8-((R)-2,3-Di-hidróxi-propóxi)-5,6,6-trimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-14-2, o composto do título foi preparado de composto A7-14-3 (303 mg, 98%).

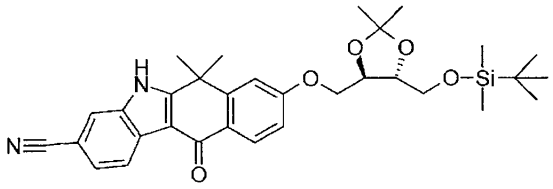
LCMS: m/z 484 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,08 min (condição de análise D)

[Exemplo 32]

Composto A7-15-1

8-[(4R,5S)-5-(Terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilMetoxi]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-1, o composto do título foi preparado de composto A6 e [(4R,5R)-5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il]-metanol.

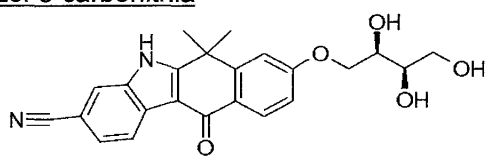
LCMS: m/z 516 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,97 min (condição de análise Y)

[Exemplo 33]

Composto A7-15-2

6,6-Dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidróxi-butóxi)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-14-2, o composto do título foi preparado de composto A7-15-1.

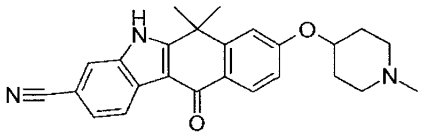
LCMS: m/z 407 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,73 min (condição de análise U)

[Exemplo 34]

Composto A7-16

6,6-Dimetil-8-(1-metil-piperidin-4-ilóxi)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-1, o composto do título foi preparado de composto A6 e 1-metilpiperidin-4-ol.

^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,75 (1 H, s), 8,32 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 8,14 (1 H, d, J = 9,8 Hz), 8,00 (1 H, s), 7,60 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,34 (1 H, s), 7,11 (1 H, d, J = 9,1 Hz), 4,62 (1 H, m), 2,64 (2 H, m), 2,23 (2 H, m), 2,21 (s, 3 H), 1,99 (2 H, m), 1,77(s, 6 H), 1,73 (2 H, m).

LCMS: m/z 400 $[M+H]^+$

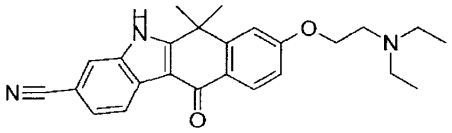
Tempo de retenção de HPLC: 1,42 min (condição de análise S)

[Exemplo 35]

Composto A7-17

8-(2-Dietilamino-etóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-

benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



8-Hidróxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila (Composto A6, 25 mg, 0,083 mmol) foi dissolvido em N,N-dimetilacetamida (1 mL), adicionado com 2-cloroetildietilamina (16 mg, 1,1 eq.) e carbonato de césio (54 mg, 2 eq.) em ordem e agitado a 100°C durante 4 horas. A solução reacional foi vertida sobre água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e seca sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel de amino (acetato de etila/hexano) para obter o composto do título (11 mg, 32%).

^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,32 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,15 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 8,01 (1 H, s), 7,61 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,35 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,09 (1 H, dd, J = 8,7, 1,8 Hz), 4,19 (2 H, t, J = 5,9 Hz), 2,83 (2 H, t, J = 5,9 Hz), 2,58 (4 H, q, J = 7,0 Hz), 1,78 (6 H, s), 1,00 (6 H, t, J = 7,0 Hz)

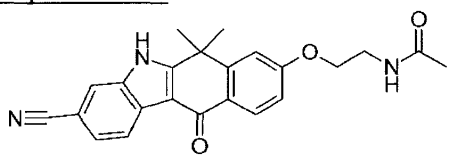
LCMS: m/z 402 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,52 min (condição de análise W)

[Exemplo 36]

Composto A7-18

N-[2-(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilóxi)-etil]-acetamida



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-17, o composto do título foi preparado de composto A6 e 2-cloroetilacetamida.

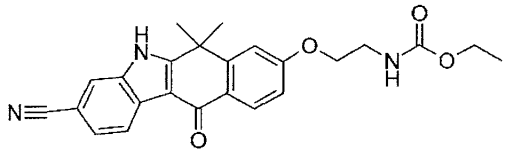
LCMS: m/z 388 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,91 min (condição de análise W)

[Exemplo 37]

Composto A7-19

Etil éster de ácido [2-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilóxi)-etil]-carbâmico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-17, o composto do título foi preparado de composto A6 e etil-2-cloroetilcarbamato.

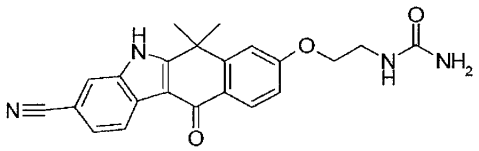
LCMS: m/z 418 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,35 min (condição de análise W)

[Exemplo 38]

Composto A7-20

[2-(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilóxi)-etil]-ureia



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-17, o composto do título foi preparado de composto A6 e 2-cloroetilureia.

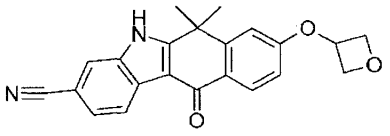
LCMS: m/z 399 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,80 min (condição de análise W)

[Exemplo 39]

Composto A7-21

6,6-Dimetil-8-(oxetan-3-ilóxi)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-17, o composto do título foi preparado de composto A6 e oxetan-3-il éster de ácido tolueno-4-sulfônico.

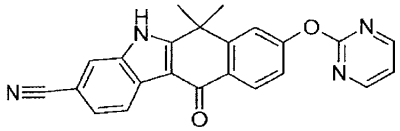
LCMS: m/z 359 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,00 min (condição de análise S)

[Exemplo 40]

Composto A7-22

6,6-Dimetil-11-oxo-8-(pirimidin-2-ilóxi)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-17, o composto do título foi preparado de composto A6 e 2-bromopirimidina.

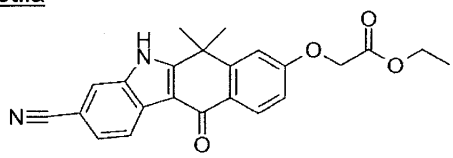
LCMS: m/z 381 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,00 min (condição de análise S)

[Exemplo 41]

Composto A7-23

Éster de acetato de (3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilóxi)-etila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-17, o composto do título foi preparado de composto A6 e etil éster de ácido 3-cloro-propiônico.

LCMS: m/z 389 $[M+H]^+$

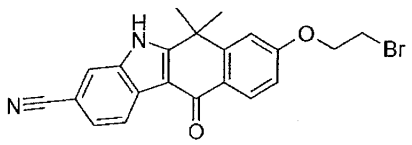
Tempo de retenção de HPLC: 3,37 min (condição de análise U)

[Exemplo 42]

Composto A7-24

8-(2-Bromo-etóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-

benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-1, o composto do título foi preparado de composto A6 e 2-bromoetanol.

^{1}H-RMN(270 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,75 (1 H, br.s), 8,32 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,17 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 8,01 (1 H, s), 7,61 (1 H, dd, J = 8,2, 1,4 Hz), 7,40 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,12 (1 H, dd, J = 8,6, 2,2 Hz), 4,50 (2 H, t, J = 5,3 Hz), 3,88 (2 H, t, J = 5,3 Hz), 1,77 (6 H, s).

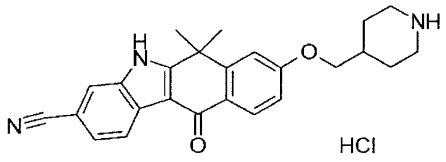
LCMS: m/z 409, 411 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,48 min (condição de análise S)

[Exemplo 43]

Composto A7-25

Sal de ácido clorídrico de 6,6-dimetil-11-oxo-8-(piperidin-4-ilmetóxi)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob atmosfera de nitrogênio, 3-ciano-8-hidróxi-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Composto A6, 85 mg, 0,28 mmol) e trifenil-fosfina (150 mg, 2 eq.) foram adicionados com THF (2 ml), e em seguida também adicionados gota a gota com terc-butil éster de ácido 4-hidroximetil-piperidina-1-carboxílico (120 mg, 2 eq.) e solução de tolueno a 2,19 N de ácido dietil azodicarboxílico (0,26 mL, 2 eq.). O resultante foi agitado em temperatura ambiente durante 12 h sob atmosfera de nitrogênio. Os resíduos obtidos após concentrar a solução reacional sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/diclorometano) para obter terc-butil éster de ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloximetil)-piperidina-1-

carboxílico (pó branco, 120 mg).

Ao composto resultante, solução de dioxano e ácido clorídrico a 4 N foi adicionada sob resfriamento. Após agitar em temperatura ambiente durante 2 horas, o solvente foi removido sob corrente de nitrogênio. Em seguida, os resíduos foram lavados com dietil éter e em seguida submetidos a tratamento azeotrópico com tolueno, seguido por secagem sob vácuo e filtração para obter o composto do título (79 mg).

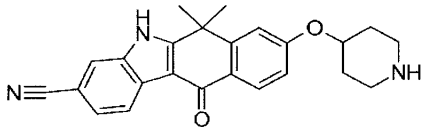
LCMS: m/z 399 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,22 min (condição de análise C)

[Exemplo 44]

Composto A8-1

6,6-Dimetil-11-oxo-8-(piperidin-4-ilóxi)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



THF (0,5 mL) e TFA (0,5 mL) foram adicionados ao terc-butil éster de ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilóxi)-piperidina-1-carboxílico (Composto A7-1, 35 mg, 0,072 mmol), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente até o composto A7-1 desaparecer. A solução reacional foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi desalinizado usando permutador de ânion PL StratoSpheres (trademark) PL-HCO3 MP para obter o composto do título (37 mg, 76%).

^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,38 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 8,24 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 7,85 (1 H, s), 7,53 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,27 (1 H, s), 7,09 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 4,67-4,76 (1 H, m), 3,07-3,20 (2 H, m), 2,77-2,87 (2 H, m), 2,03-2,15 (2 H, m), 1,80 (6 H, s), 1,69-1,77 (2 H, m)

LCMS: m/z 386 $[M+H]^+$

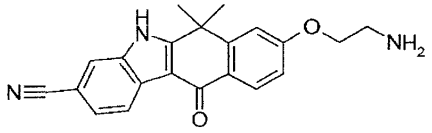
Tempo de retenção de HPLC: 2,51 min (condição de análise W)

[Exemplo 45]

Composto A8-2

8-(2-Amino-etóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-

benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A8-1, o composto do título foi preparado de composto A7-3.

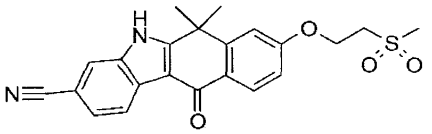
LCMS: m/z 346 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,40 min (condição de análise W)

[Exemplo 46]

Composto A8-3

8-(2-Metanossulfonil-etóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-8, o composto do título foi preparado de composto A7-5.

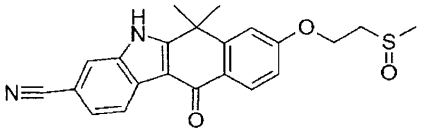
LCMS: m/z 409 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,13 min (condição de análise W)

[Exemplo 47]

Composto A8-4

8-(2-Metanossulfinil-etóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



O composto do título foi obtido como um subproduto da síntese de composto A8-3.

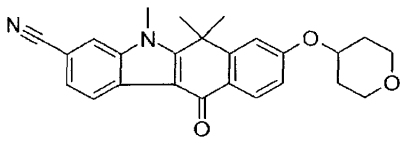
LCMS: m/z 393 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,87 min (condição de análise W)

[Exemplo 48]

Composto A8-5

5,6,6-Trimetil-11-oxo-8-(tetra-hidro-piran-4-ilóxi)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A10-1, o composto do título foi preparado de composto A7-6.

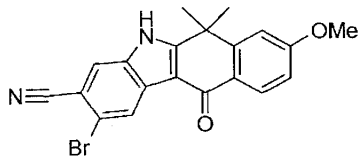
LCMS: m/z 401 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,72 min (condição de análise S)

[Exemplo 49]

Composto A8-6-1

2-Bromo-8-metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



8-Metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila (Composto A5-2, 50 mg, 0,158 mmol) foi dissolvido em CH_3CN (1 mL), adicionado com NBS (56 mg, 2 eq.), e agitado a 80°C durante a noite. A solução reacional foi adicionada à água, e em seguida extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e seca sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram adicionados com MeOH e o sólido que permaneceu após a dissolução foi filtrado para obter o composto alvo (pó amarelo, 20 mg, 38%).

^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,92 (1 H, s), 8,50 (1 H, s), 8,16 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 8,14 (1 H, s), 7,36 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,11 (1 H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 3,92 (3H, s), 1,78 (6 H, s).

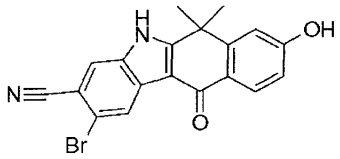
LCMS: m/z 395, 397 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,57 min (condição de análise S)

[Exemplo 50]

Composto A8-6-2

2-Bromo-8-hidróxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A6, o composto do título foi preparado de composto A8-6-1.

^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,46 (1 H, s), 8,10 (1 H, s), 8,05 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 7,13 (1 H, d, J = 2,1 Hz), 6,89 (1 H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 1,71 (6 H, s).

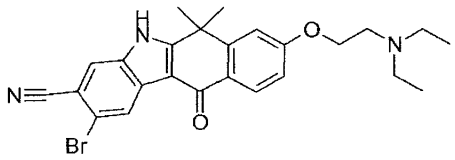
LCMS: m/z 381,383 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,10 min (condição de análise S)

[Exemplo 51]

Composto A8-6-3

2-Bromo-8-(2-dietilamino-etóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-17, o composto do título foi preparado de composto A8-6-2.

^{1}H-RMN(400 MHz, CD_3OD) δ : 8,53 (1 H, d, J = 0. 5 Hz), 8,20 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 7,88 (1 H, d, J = 0,5 Hz), 7,28 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 7,05 (1 H, dd, J = 8,9, 2,5 Hz), 4,24 (2 H, t, J = 5,7 Hz), 2,96 (2 H, t, J = 5,7 Hz), 2,70 (4 H, q, J = 7,1 Hz), 1,79 (6 H, s), 1,12 (6 H, t, J = 7,2 Hz).

LCMS: m/z 480, 482 $[M+H]^+$

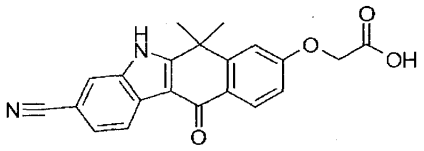
Tempo de retenção de HPLC: 1,73 min (condição de análise S)

[Exemplo 52]

Composto A8-7

ácido (3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-

benzo[b]carbazol-8-ilóxi)-acético



Éster de acetato de (3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilóxi)-etila (Composto A7-23, 180 mg, 0,464 mmol) e hidróxido de potássio (130 mg, 2,32 mmol) foram dissolvidos em THF (10 ml) e água (1,8 mL), e agitados a 70 °C durante 2 horas. Após resfriamento para temperatura ambiente, a mistura foi extraída com diclorometano. Camada de água ("日本語誤変換") foi ajustada para ser acídica usando ácido clorídrico a 1 N, e o sólido precipitado foi filtrado e lavado diversas vezes com água para obter o composto do título (sólido branco, 130 mg, 78%).

^{1}H-RMN(300 MHz, DMSO) σ ppm 13,09 (s, 1 H), 8,31 (d, 1 H, J=8,1 Hz), 8,11 (d, 1 H, J=8,4 Hz), 8,01 (s, 1 H), 7,58 (d, 1 H, J=7,8 Hz), 7,25 (d, 1 H, J=2,1 Hz), 6,97 (d, 1 H, J=8,4 Hz), 4,51 (s, 2 H), 1,73 (s, 6 H)

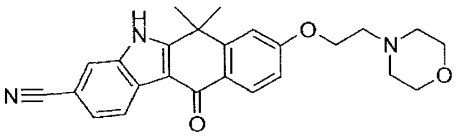
LCMS: m/z 361 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,97 min (condição de análise U)

[Exemplo 53]

Composto A8-8

6,6-Dimetil-8-(2-morfolin-4-il-etóxi)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A8-17, o composto do título foi preparado de composto A7-24 e morfolina.

^{1}H-RMN(500 MHz, CD_3OD+$CDCl_3$) σ ppm ; 8,4 (d, 1 H, J=8,2 Hz), 8,3 (d, 1 H, J=8,7 Hz), 7,8 (s, 1 H), 7,5 (dd, 1 H, J=1,1 Hz, J=8,2 Hz), 7,2 (d, 1 H, J=2,3 Hz), 7,0 (dd, 1 H, J=2,2 Hz, J=8,7 Hz), 4,2 (t, 2 H, J=5,3 Hz), 3,7 (t, 4 H, J=4,5 Hz), 2,9 (t, 2 H, J=5,3 Hz), 2,6 (t, 4 H, J=4,5 Hz), 1,8 (s, 6 H)

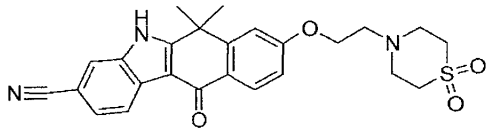
LCMS: m/z 416 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,40 min (condição de análise U)

[Exemplo 54]

Composto A8-9

8-[2-(1,1-Dioxotiomorfolino)-etoxi]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-17, o composto do título foi preparado de composto A7-24 e tiomorfolina-1,1-dióxido.

^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,72 (1 H, s), 8,31 (1 H, d, 8,5 Hz), 8,15 (1 H, d, 8,5 Hz), 8,00 (1 H, s), 7,60 (1 H, d, 8,5 Hz), 7,36 (1 H, d, 1,8 Hz), 7,10 (1 H, dd, 1,8, 8,5), 4,25 (2 H, t, 5. 5 Hz), 3,06-3,33 (8 H, m), 2,97 (2 H, t, 5,5), 1,77 (6 H, s)

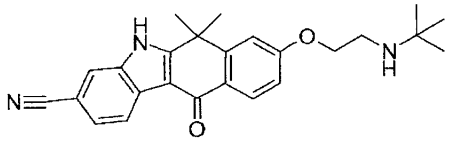
LCMS: m/z 464 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,70 min (condição de análise W)

[Exemplo 55]

Composto A8-10

8-(2-Terc-butilamino-etóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-17, o composto do título foi preparado de composto A7-24 e terc-butilamina.

^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d6) δ : 12,71 (1 H, s), 8,32 (1 H, d, 7,9 Hz), 8,15 (1 H, d, 9,1 Hz), 8,07 (1 d, 1,8 Hz), 7,60 (1 H, dd, 1,8, 7,9 Hz), 7,35 (1 H, d, 2,4 Hz), 7,09 (1 H, dd, 2,4, 9,1 Hz), 4,16 (2 H, t, 6,1 Hz), 2,91 (2 H, t, 6,1 Hz), 1,77 (6 H, s), 1,08 (9 H, s)

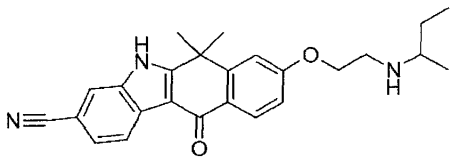
LCMS: m/z 402 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,55 min (condição de análise W)

[Exemplo 56]

Composto A8-11

8-(2-Sec-butilamino-etóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A8-17, o composto do título foi preparado de composto A7-24 e sec-butilamina.

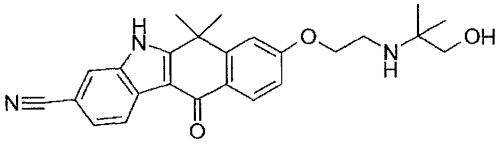
LCMS: m/z 402 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,88 min (condição de análise U)

[Exemplo 57]

Composto A8-12

8-[2-(2-Hidróxi-1,1-dimetil-etilamino)-etoxi]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A8-17, o composto do título foi preparado de composto A7-24 e 2-amino-2-metil-propan-1-ol.

^{1}H-RMN(300 MHz, DMSO-d6) σppm ; 12,65 (brs, 1 H), 8,31 (d, 1 H, J=8,0 Hz), 8,15 (d, 1H, J=8. 8 Hz), 7,99 (s, 1 H), 7,59 (d, 1 H, J=8,0 Hz), 7,34 (d, 1 H, J=2,3 Hz), 7,08 (dd, 1H, J=2,2 Hz, J=8,8 Hz), 4,58 (brs, 1 H), 4,16 (t, 2 H, J=5,7 Hz), 3,20 (s, 2 H), 2,88 (t, 2H, J=5,7 Hz), 1,76 (s, 6 H), 0,97 (s, 6 H)

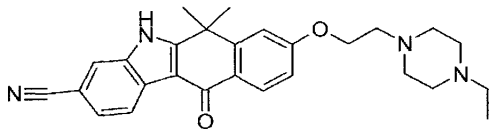
LCMS: m/z 418 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,47 min (condição de análise U)

[Exemplo 58]

Composto A8-13

8-[2-(4-Etil-piperazin-1-il)-etoxi]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A8-17, o composto do título foi preparado de composto A7-24 e 1-etil-piperazina.

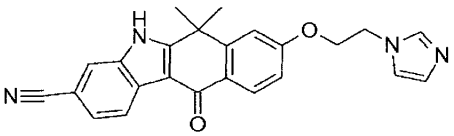
LCMS: m/z 443 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,68 min (condição de análise U)

[Exemplo 59]

Composto A8-14

8-(2-Imidazol-1-il-etóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-1, o composto do título foi preparado de composto A6 e 2-imidazol-1-il-etanol.

^{1}H-RMN(300 MHz, DMSO-d6) σ ppm ; 12,71 (s, 1 H), 8,31 (d, 1 H, J=8,3 Hz), 8,14 (d, 1 H, J=8,8 Hz), 7,99 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,60 (d, 1 H, J=8,3 Hz), 7,34 (s, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,09 (d, 1 H, J=8,8 Hz), 6,91 (s, 1 H), 4,20 (s, 4 H), 1,76 (s, 6 H)

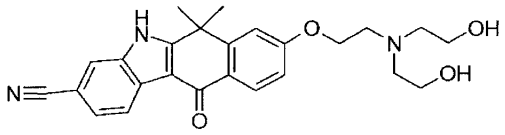
LCMS: m/z 387 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,77 min (condição de análise U)

[Exemplo 60]

Composto A8-15

8-{2-[Bis-(2-hidróxi-etil)-amino]-etóxi}-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A7-17, o composto do título foi preparado de composto A7-24 e 2-(2-hidróxi-etilamino)-etanol.

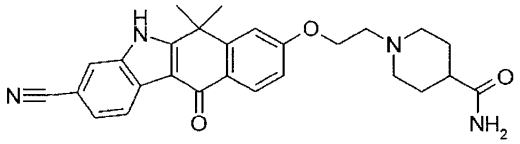
LCMS: m/z 434 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,40 min (condição de análise U)

[Exemplo 61]

Composto A8-16

amida de ácido 1-[2-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilóxi)-etil]-piperidina-4-carboxílico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A8-17, o composto do título foi preparado de composto A7-24 e amida de ácido piperidina-4-carboxílico.

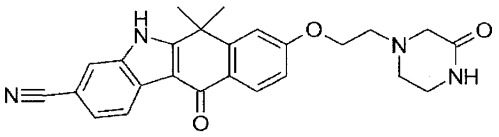
LCMS: m/z 457 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,28 min (condição de análise S)

[Exemplo 62]

Composto A8-17

6,6-Dimetil-11-oxo-8-[2-(3-oxo-piperazin-1-il)-etóxi]-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



À solução de DMF (5 mL) de 8-(2-bromo-etóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila (Composto A7-24, 30 mg, 0,07 mmol), piperazin-2-ona (44,9 mg, 0,35 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (0,061 mL, 0,35 mmol) foram adicionados em temperatura ambiente e agitados a 80°C durante 18 h. Após resfriamento para tempe-

ratura ambiente, a mistura foi extraída com acetato de etila, lavada com salmoura saturada. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por TLC preparativa (diclorometano/metanol) para obter o composto do título (sólido branco, 24 mg, 80%).

^{1}H-RMN(300 MHz, DMSO-d6) σppm ; 12,71 (s, 1 H), 8,32 (d, 1 H, J=8,4 Hz), 8,15 (d, 1 H, J=8,8 Hz), 8,00 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,60 (d, 1 H, J=8,4 Hz), 7,37 (d, 1 H, J=2,3 Hz), 7,09 (dd, 1 H, J=2,3 Hz, J=8,8 Hz), 4,27 (t, 2H, J=5,7 Hz), 3,19 (m, 2 H), 3,08 (s, 2 H), 2,83 (t, 2 H, J=5,7 Hz), 2,70 (t, 2 H, J=5,7 Hz), 1,8 (s, 6 H)

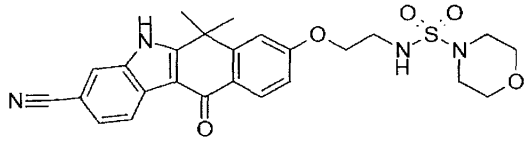
LCMS: m/z 429 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,29 min (condição de análise S)

[Exemplo 63]

Composto A8-18

[2-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilóxi)-etil]-amida de ácido morfolina-4-sulfônico



O composto do título foi obtido como um subproduto da síntese de composto C1-2.

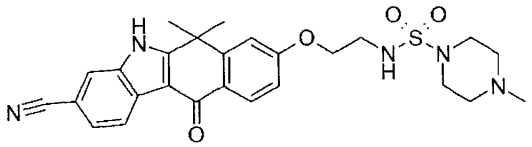
LCMS: m/z 495 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,00 min (condição de análise S)

[Exemplo 64]

Composto A8-19

[2-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilóxi)-etil]-amida de ácido 4-metil-piperazina-1-sulfônico



O composto do título foi obtido como um subproduto da síntese

de composto C1-4.

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ : 1,77 (6 H, s), 2,16 (3 H, s), 2,34 (4 H, m), 3,08 (4 H, m), 3,35 (2 H, m), 4,19 (2 H, t, 5,34 Hz), 7,09 (1 H, dd, 8,77 Hz, 2,99 Hz), 7,37 (1 H, bs, 1,91 Hz), 7,59 (2 H, m), 8,01 (1 H, s), 8,16 (1 H, d, 8,40 Hz), 8,32 (1 H, d, 8,01 Hz), 12,7 (1 H, s).

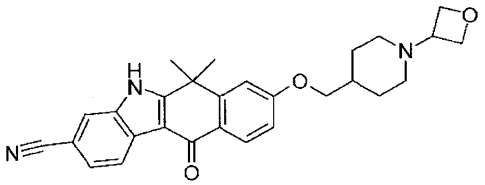
LCMS: m/z 501 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,43 min (condição de análise S)

[Exemplo 65]

Composto A8-20

6,6-Dimetil-8-(1-oxetan-3-il-piperidin-4-ilmetóxi)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sal de ácido clorídrico 6,6-dimetil-11-oxo-8-(piperidin-4-ilmetóxi)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila (Composto A7-25, 30 mg, 0,075 mmol) e oxetan-3-ona (38 mg, 7 eq.) foram dissolvidos em ácido acético (0,2 ml), THF (1 ml) e metanol (1 ml), adicionados com cianoboroidreto de sódio (33 mg, 7 eq.) em temperatura ambiente, e agitados durante a noite. A solução reacional foi adicionada com água, e em seguida extraída com acetato de etila. A solução foi seca sobre sulfato de sódio e o solvente foi removido sob vácuo e os resíduos resultantes foram purificados por TLC preparativa (clorofórmio: metanol de amônia a 2 N = 9: 1) para obter o composto alvo (15 mg).

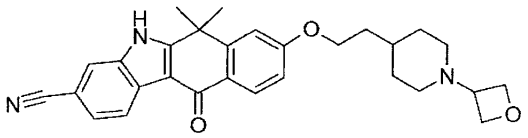
LCMS: m/z 456 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,78 min (condição de análise C)

[Exemplo 66]

Composto A8-21

6,6-Dimetil-8-[2-(1-oxetan-3-il-piperidin-4-il)-etóxi]-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-25, e o composto A8-20, o composto do título foi preparado de composto A6 e terc-butil éster de ácido 4-(2-hidróxi-etil)-piperidina-1-carboxílico (15 mg).

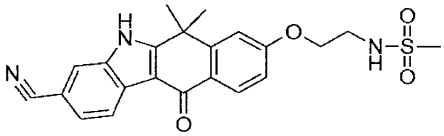
LCMS: m/z 470 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,85 min (condição de análise C)

[Exemplo 67]

Composto A9-1

N-[2-(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilóxi)-etil]-metanossulfonamida



Sal de ácido trifluoroacético de 8-(2-amino-etóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila (Composto A8-2, 19 mg, 0,044 mmol) foi suspenso em diclorometano (0,5 mL), adicionado com diisopropiletilamina (0,0157 mL, 2 eq.) e cloreto de metanossulfonila (0,0034 mL, 1 eq.), e em seguida agitado em temperatura ambiente durante 2 horas. A solução reacional foi adicionada à água, e em seguida extraída com diclorometano. Após lavar com salmoura saturada, a camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram separados por TLC preparativa de sílica-gel (100% de acetato de etila) para obter o composto alvo (5,5 mg, 29%).

^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,47 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,32 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 8,16 (1 H, s), 7,76 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,53-7,46 (2 H, m), 7,26 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 4,39-4,33 (2 H, m), 3,58-3,51 (2 H, m), 3,12 (3 H, s), 1,93 (6 H, s)

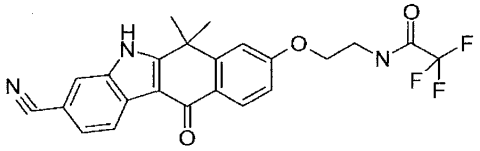
LCMS: m/z 424 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,10 min (condição de análise W)

[Exemplo 68]

Composto A9-2

N-[2-(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilóxi)-etil]-2,2,2-trifluoro-acetamida



O composto do título foi obtido como um subproduto da síntese de composto A9-1.

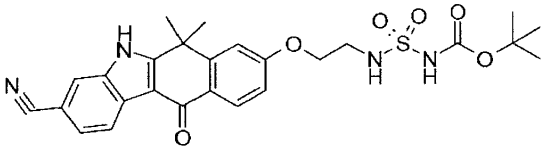
LCMS: m/z 442 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,45 min (condição de análise W)

[Exemplo 69]

Composto A9-3-1

8-{2-(Terc-butiloxicarbonilaminossulfonil)amino-etóxi}-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sal de ácido trifluoroacético de 8-(2-amino-etóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila (Composto A8-2, 20 mg, 0,044 mmol) foi dissolvido em piridina (0,5 mL), adicionado com N-(terc-butoxicarbonil)-N-[4-(dimetilazaniumilideno)-1,4-di-hidropiridin-1-ilsulfonil]azanida (13,5 mg, 1 eq.), e em seguida agitado em temperatura ambiente durante 14 h. A solução reacional foi adicionada à água, e em seguida extraída com acetato de etila. Após lavar com salmoura saturada, a camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram separados por TLC preparativa de sílica-gel (acetato de etila) para obter o composto do título (16,1 mg, 68 %).

^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,74 (1 H, s), 10,94 (1 H, s),

8,33 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 8,16 (1 H, d, J = 9,1 Hz), 8,02 (1 H, s), 7,84 (1 H, br. s), 7,62 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,36 (1 H, s), 7,10 (1 H, d, J = 7,9 Hz) 4,24-4,18 (2 H, m), 1,78 (6 H, s), 1,32 (9 H, s)

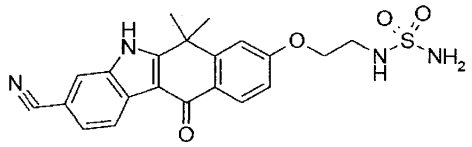
LCMS: m/z 525 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,48 min (condição de análise W)

[Exemplo 70]

Composto A9-3-2

8-{2-(Metilaminossulfonil)amino-etóxi}-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A8-1, o composto do título foi preparado de composto A9-3-1.

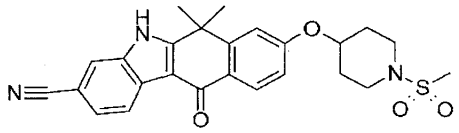
LCMS: m/z 425 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,95 min (condição de análise W)

[Exemplo 71]

Composto A9-4

8-(1-Metanossulfonil-piperidin-4-ilóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A7-17, o composto do título foi preparado de composto A8-1 e cloreto de metanossulfonila.

^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,72 (1 H, s), 8,30 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 8,14 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 8,00 (1 H, s), 7,59 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,38 (1 H, s), 7,13 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 4,81 (1 H, s), 3,39-3,38 (2 H, m), 3,19-3,13 (2 H, m), 2,93 (3 H, s), 2,11-2,04 (2 H, m), 1,83-1,75 (8 H, m).

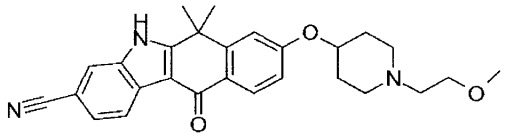
LCMS: m/z 464 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,41 min (condição de análise U)

[Exemplo 72]

Composto A9-5

8-[1-(2-Metóxi-etil)-piperidin-4-ilóxi]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A9-1, o composto do título foi preparado de composto A8-1 e 1-bromo-2-metóxi-etano.

^{1}H-RMN(400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,48-8,53 (1 H, m), 8,32-8,38 (1 H, m), 7,74-7,77 (1 H, m), 7,50-7,55 (1 H, m), 7,07-7,10 (1 H, m), 6,95-7,00 (1 H, m), 4,43-4,51 (1 H, m), 3,53 (2 H, t, J = 5,6 Hz), 3,36 (3 H, s), 2,77-2,87 (2 H, m), 2,62 (2 H, t, J = 5,6 Hz), 2,35-2,47 (2 H, m), 2,02-2,12 (2 H, m), 1,78-1,95 (2 H, m), 1,82 (6 H, s).

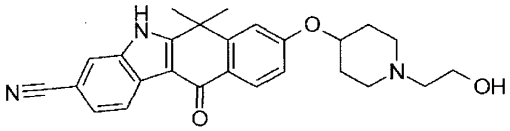
LCMS: m/z 444 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,00 min (condição de análise U)

[Exemplo 73]

Composto A9-6-2

8-[1-(2-Hidróxi-etil)-piperidin-4-ilóxi]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A7-17, o composto do título foi preparado de composto A8-1 e (2-bromoetóxi)-terc-butildimetilsilano, seguidos por tratamento com fluoreto de tetrabutilamônio.

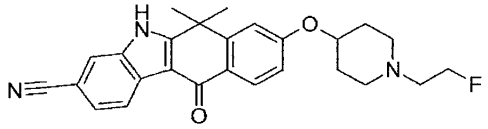
LCMS: m/z 430 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,45 min (condição de análise S)

[Exemplo 74]

Composto A9-7

8-[1-(2-Flúor-etil)-piperidin-4-ilóxi]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A7-17, o composto do título foi preparado de composto A8-1 e 2-fluoroetil éster de ácido metanossulfônico.

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ : 1,67 (2 H, m), 1,76 (6 H, s), 2,01 (2 H, m), 2,37 (2 H, t, 11,0 Hz), 2,61 (1 H, t, 4,20 Hz), 2,70 (1 H, t, 4,58), 2,78 (2 H, m), 4,46 (1 H, t, 4,58 Hz), 4,62 (2 H, t, 5,34 Hz), 7,10 (1 H, dd, 9,16 Hz, 2,29 Hz), 7,34 (1 H, bs, 1,53 Hz), 7,60 (1 H, dd, 8,40 Hz, 1,53 Hz), 7,99 (1 H, s), 8,13 (1 H, d, 8,39 Hz), 8,30 (1H, d, 8,39 Hz), 12,7 (1 H, s).

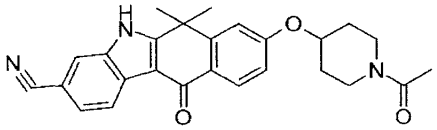
LCMS: m/z 432 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,52 min (condição de análise S)

[Exemplo 75]

Composto A9-8

8-(1-Acetil-piperidin-4-ilóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A7-17, o composto do título foi preparado de composto A8-1 e cloreto de acetila.

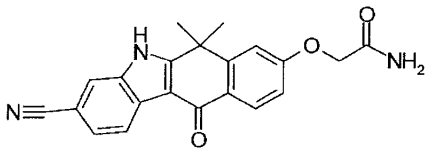
LCMS: m/z 428 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,91 min (condição de análise S)

[Exemplo 76]

Composto A9-9

2-(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilóxi)-acetamida



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-17, o composto do título foi preparado de composto A6 e 2-bromo-acetamida.

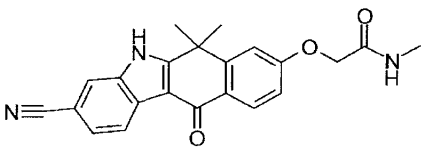
LCMS: m/z 360 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,83 min (condição de análise U)

[Exemplo 77]

Composto A9-10

2-(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilóxi)-N-metil-acetamida



Ácido (3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilóxi)-acético (Composto A8-7, 30 mg, 0,0838 mmol), sal de ácido clorídrico de metilamina (28,1 mg, 0,417 mmol), EDC (32 mg, 0,167 mmol) e HOBT (0,023 mg, 0,167 mmol) foram dissolvidos em DMF (1 mL), e adicionados com diisopropiletilamina (0,145 mL, 0,833 mmol) em temperatura ambiente. Após agitar em temperatura ambiente durante 18 h, água foi adicionada e a extração foi realizada com acetato de etila. Após lavar com salmoura saturada, a camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram dissolvidos em diclorometano, adicionados com dietil éter, e o composto do título precipitado foi obtido (sólido branco, 19,7 mg, 63%).

^{1}H-RMN(300 MHz, DMSO) σ ppm 12,73 (s, 1 H), 8,33 (d, 1 H, J=8,1 Hz), 8,17 (d, 1 H, J=8,7 Hz), 8,13 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,62 (d, 1H, J=8,1 Hz), 7,39 (d, 1 H, J=2,4 Hz), 7,11 (dd, 1 H, J=8,7 Hz, 2,4 Hz), 4,64 (s, 2 H), 3,17 (d, 1 H, J=5,4 Hz), 2,69 (d, 1 H, J=4,5 Hz), 1,76 (s, 6 H)

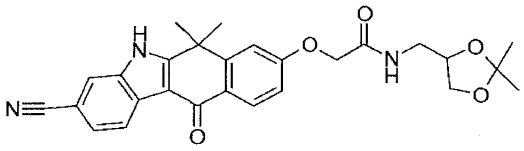
LCMS: m/z 374 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,43 min (condição de análise U)

[Exemplo 78]

Composto A9-11

2-(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilóxi)-N-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-acetamida



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A9-10, o composto do título foi preparado de composto A8-7 e C-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metilamina.

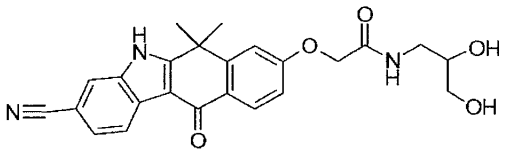
LCMS: m/z 474 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,20 min (condição de análise U)

[Exemplo 79]

Composto A9-12

2-(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilóxi)-N-(2,3-di-hidróxi-propil)-acetamida



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-14-2, o composto do título foi preparado de composto A9-11.

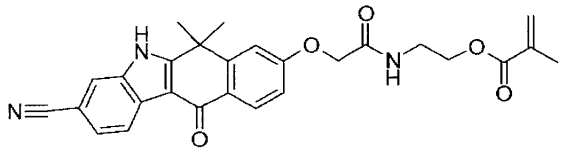
LCMS: m/z 434 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,72 min (condição de análise U)

[Exemplo 80]

Composto A9-13

2-[2-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilóxi)-acetilamino]-etil éster de ácido 2-metil-acrílico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A9-10, o composto do título foi preparado de composto A8-7 e 2-amino-etil éster de ácido 2-metil-acrílico.

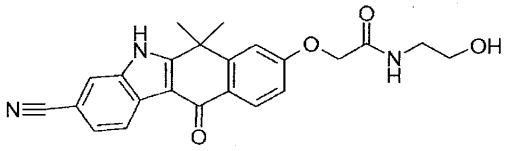
LCMS: m/z 472 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,30 min (condição de análise U)

[Exemplo 81]

Composto A9-14

2-(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilóxi)-N-(2-hidróxi-etil)-acetamida



2-[2-(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilóxi)-acetilamino]-etil éster de ácido 2-metil-acrílico (Composto A9-13, 40 mg, 0,085 mmol) foi dissolvido em um solvente de mistura de metanol (2 mL) e água (2 mL), adicionado com hidróxido de potássio (48 mg, 0,85 mmol), e em seguida agitado em temperatura ambiente durante 18 h. Após a neutralização com ácido clorídrico a 1 N, a solução reacional foi concentrada sob pressão reduzida. Os resíduos resultantes foram purificados por amino sílica-gel para obter o composto do título (sólido branco, 8,9 mg, 26%).

^{1}H-RMN(300 MHz, DMSO) σ ppm 12,75 (s, 1 H), 8,32 (d, 1 H, J=8,1 Hz), 8,17-8,13 (m, 2 Hz), 7,99 (s, 1 H), 7,60 (d, 1 H, J=8,1 Hz), 7,38 (d, 1 H, J=1,8 Hz), 7,11 (dd, 1 H, J=2,1 Hz, 8,7 Hz), 4,72 (t, 1 H, J=5,7 Hz), 4,65 (s, 1H), 3,48 (dd, 2 H, J=12,0 Hz, 6,0 Hz), 3,26 (dd, 2 H, J=12,0 Hz, 6,0 Hz), 1,76 (s, 6 H)

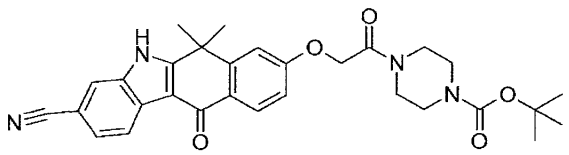
LCMS: m/z 404 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,83 min (condição de análise U)

[Exemplo 82]

Composto A9-15-1

terc-butil éster de ácido 4-[2-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilóxi)-acetil]-piperazina-1-carboxílico



Ácido (3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilóxi)-acético (Composto A8-7, 30 mg, 0,083 mmol), terc-butil éster de ácido piperazina-1-carboxílico (31 mg, 2 eq.), e HOBt (30 mg, 3 eq.) foram dissolvidos em 0,5 ml de DMF, adicionados com EDC (48 mg, 3 eq.), e agitados em temperatura ambiente durante a noite. A seguir, o solvente foi removido sob pressão reduzida e os resíduos resultantes foram purificados por TLC preparativa para obter o composto do título (20 mg).

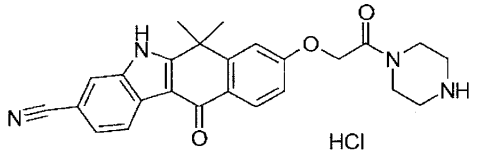
LCMS: m/z 527, 471, 427[M-H]$^-$

Tempo de retenção de HPLC: 2,77 min (condição de análise C)

[Exemplo 83]

Composto A9-15-2

Sal de ácido clorídrico de 6,6-dimetil-11-oxo-8-(2-oxo-2-piperazin-1-il-etóxi)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



terc-Butil éster de ácido 4-[2-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilóxi)-acetil]-piperazina-1-carboxílico (Composto A9-15-1, 20 mg) foi adicionado com solução de dioxano e ácido clorídrico a 4 N (1 ml), e agitado em um banho de água a 10 °C durante 4 horas. Água foi adicionada à solução reacional e os precipitados resultantes foram filtrados e secados para obter o composto do título (15 mg, pó branco).

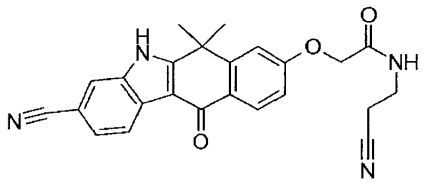
LCMS: m/z 429 [M+H]$^+$

Tempo de retenção de HPLC: 0,81 min (condição de análise I)

[Exemplo 84]

Composto A9-16

2-(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilóxi)-N-(2-ciano-etil)-acetamida



Ácido (3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilóxi)-acético (Composto A8-7, 30 mg, 0,083 mmol), 3-aminopropionitrila (12 mg, 2 eq.) e HOBt (30 mg, 3 eq.) foram dissolvidos em 0,5 ml de DMF, adicionados com EDC (48 mg, 3 eq.), e agitados em temperatura ambiente durante a noite. A seguir, o solvente foi removido sob pressão reduzida e os resíduos resultantes foram purificados por TLC preparativa para obter o composto do título (23 mg).

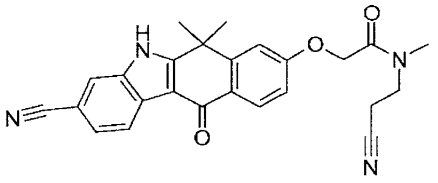
LCMS: m/z 411 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,27 min (condição de análise C)

[Exemplo 85]

Composto A9-17

2-(3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilóxi)-N-(2-ciano-etil)-N-metil-acetamida



Ácido (3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilóxi)-acético (Composto A8-7, 30 mg, 0,083 mmol), N-metil-3-aminopropionitrila (14 mg, 2 eq.) e HOBt (30 mg, 3 eq.) foram dissolvidos em 0,5 ml de DMF, adicionados com EDC (48 mg, 3 eq.), e agitados em temperatura ambiente durante a noite. A seguir, o solvente foi removido sob pressão reduzida e os resíduos resultantes foram purificados por TLC preparativa para obter o composto do título (7 mg).

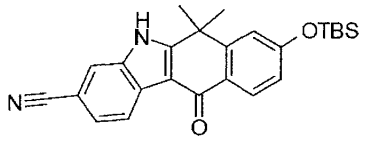
LCMS: m/z 411 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,33 min (condição de análise C)

[Exemplo 86]

Composto A10

8-(Terc-butil-dimetil-silanilóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



A solução de DMF de 8-metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila (Composto A6, 100 mg, 0,331 mmol), imidazol (67,5 mg, 3 eq.) e terc-butilclorodimetilsilano (92,4 mg, 1,5 eq.) foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. À solução reacional, solução aquosa saturada de carbonato de hidrogênio de sódio foi adicionada seguida por extração com terc-butilmetil éter. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter o composto alvo (sólido branco, 170 mg, 100%).

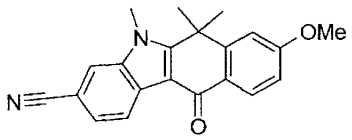
LCMS: m/z 417 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,38 min (condição de análise S)

[Exemplo 87]

Composto A10-1

8-Metóxi-5,6,6-trimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



À solução de THF de trifenilfosfina (260 mg, 3 eq.), diisopropil éster de ácido azodicarboxílico (0,195 ml, 3 eq.) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A seguir, 8-(terc-butildimetilsilanilóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila (Composto A10, 138 mg, 0,331 mmol) e metanol (1 ml) foram adicionados e agitados durante a noite. A solução reacional foi purificada por HPLC para obter o composto alvo (44,8 mg, 41%).

^{1}H-RMN(270 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,44 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 8,33

(1 H, s), 8,14 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 7,66 (1 H, dd, J = 8,2, 1,1 Hz), 7,39 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 7,09 (1 H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 4,17 (3 H, s), 3,92 (3 H, s), 1,88 (6 H, s).

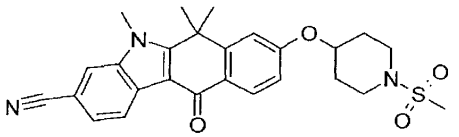
LCMS: m/z 331 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,35 min (condição de análise S)

[Exemplo 88]

Composto A10-2

8-(1-Metanossulfonil-piperidin-4-ilóxi)-5,6,6-trimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-4, o composto do título foi preparado de composto A9-4.

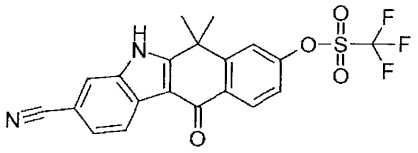
LCMS: m/z 478 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,68 min (condição de análise U)

[Exemplo 89]

Composto B1

3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il éster ácido de trifluoro-metanossulfônico



8-Hidróxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila (Composto A6, 550 mg, 0,189 mmol) foi dissolvido em piridina (18 mL), adicionado com ácido trifluorometanossulfônico anidroso (0,758 ml, 3 eq.), e agitado em temperatura ambiente durante 30 minutos. A solução reacional foi adicionada à água e em seguida extraída com diclorometano. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter o composto alvo (pó branco, 641 mg,

81%).

^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ： 12,89 (1 H, br. s), 8,36 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,31 (1 H, dd, J = 8,1, 0,7 Hz), 8,11 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 8,04 (1 H, dd, J = 1,5, 0,7 Hz), 7,65-7,60 (2 H, m), 1,76 (6 H, s)

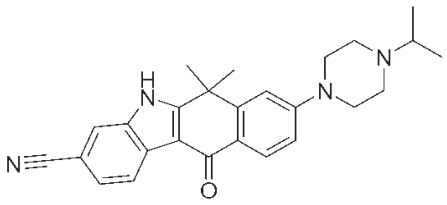
LCMS: m/z 435 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,10 min (condição de análise U)

[Exemplo 90]

Composto B2-1

8-(4-Isopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il éster de ácido trifluoro-metanossulfônico (Composto B1, 40 mg, 0,0921 mmol) foi dissolvido em NMP (1 ml) e adicionado com 1-isopropilpiperazina (236 mg, 20 eq.). A mistura foi agitada a 120°C durante 3 horas. Após resfriamento para temperatura ambiente, a purificação foi realizada por HPLC para obter o composto alvo (pó branco, 12,8 mg, 34%).

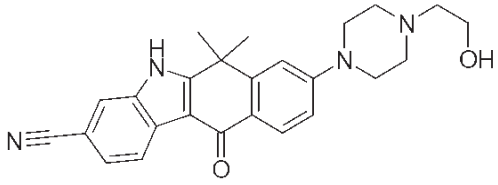
^{1}H-RMN(270 MHz, DMSO-d_6) δ： 8,30 (1 H, d, 8,1 Hz), 8,03 (1 H, d, 8,6 Hz), 7,98 (1 H, s), 7,56 (1 H, d, 8,6 Hz), 7,21 (1 H, s), 7,04 (1 H, d, 9,1 Hz), 3,40-3,37 (4 H, m), 2,73-2,65 (1 H, m), 2,61-2,58 (4 H, m), 1,75 (6 H, s), 1,02 (6 H, d, 6,6 Hz)

LCMS: m/z 413 $[M+H]^+$

[Exemplo 91]

Composto B2-2

8-[4-(2-Hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto B2-1, o composto do título foi preparado de composto B1 e N-(2-hidroxietil)piperazina.

^{1}H-RMN(270 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,30 (1 H, d, 8,1 Hz), 8,03 (1 H, d, 8,7 Hz), 7,99 (1 H, s), 7,58 (1 H, d, 7,9 Hz), 7,21 (1 H, s), 7,04 (1 H, d, 8,7 Hz), 4,50-4,46 (1 H, br m), 3,59-3,53 (2 H, m), 3,39-3,35 (4 H, m), 2,59-2,56 (4 H, m), 2,45 (2 H, t, 6,1 Hz), 1,76 (6 H, s)

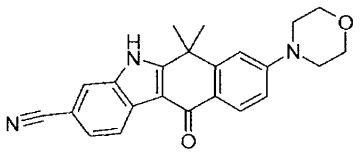
LCMS: m/z 415 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,27 min (condição de análise S)

[Exemplo 92]

Composto B2-3

6,6-Dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto do título foi preparado de composto B1 e morfolina.

^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,62 (1 H, br. s), 8,29 (1 H, d, 8,2 Hz), 8,04 (1 H, d, 9,0 Hz), 7,96 (1 H, s), 7,56 (1 H, d, 8,2 Hz), 7,22 (1 H, s), 7,04 (1 H, d, 9,0 Hz), 3,77-3,75 (4 H, m), 3,35-3,30 (4 H, m), 1,74 (6 H, s)

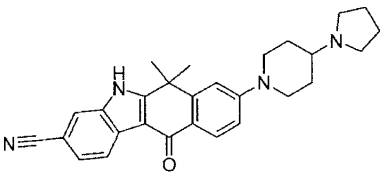
LCMS: m/z 372 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,45 min (condição de análise U)

[Exemplo 93]

Composto B2-4

6,6-Dimetil-11-oxo-8-(4-pyrrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do com-

posto B2-1, o composto do título foi preparado de composto B1 e 4-pirrolidin-1-il-piperidina.

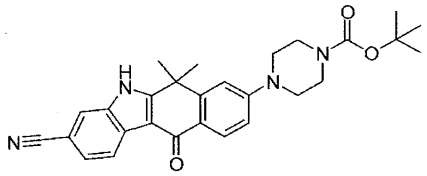
^{1}H-RMN(270 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,30 (1 H, d, 8,1 Hz), 8,01 (1 H, d, 8,7 Hz), 7,97 (1 H, s), 7,56 (1 H, d, 8,6 Hz), 7,20 (1 H, s), 3,94-3,90 (2 H, m), 3,30-3,28 (4 H, m), 2,95 (2 H, t, 11,8 Hz), 2,24-2,20 (1 H, m), 1,95-1,91 (2 H, m), 1,75 (6 H, s), 1,70-1,66 (4 H, m), 1,54-1,52 (2 H, m)

LCMS: m/z 439 $[M+H]^+$

[Exemplo 94]

Composto B2-5-1

terc-butil éster de ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperazina-1-carboxílico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto do título foi preparado de composto B1 e terc-butil éster de ácido piperazina-1-carboxílico.

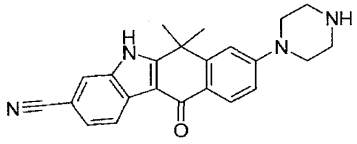
LCMS: m/z 471 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,67 min (condição de análise S)

[Exemplo 95]

Composto B2-5-2

6,6-Dimetil-11-oxo-8-piperazin-1-il-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A8-1, o composto do título foi preparado de composto B2-5-1.

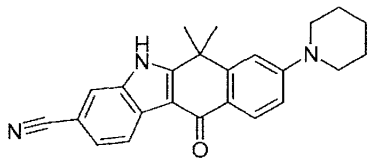
^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,32 (1 H, d, 8,5 Hz), 8,03 (1 H, d, 9,1 Hz), 7,99 (1 H, s), 7,59 (1 H, dd, 8,2, 1,5 Hz), 7,20 (1 H, d, 2,4 Hz), 7,04 (1 H, dd, 8,8, 2,1 Hz), 3,32-3,30 (4 H, m), 2,88-2,87 (4 H, m), 1,77 (6 H, s)

LCMS: m/z 371 $[M+H]^+$

[Exemplo 96]

Composto B2-6

6,6-Dimetil-11-oxo-8-piperidin-1-il-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto do título foi preparado de composto B1 e piperidina.

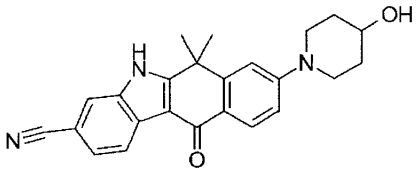
LCMS: m/z 370 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,40 min (condição de análise U)

[Exemplo 97]

Composto B2-7-1

8-(4-Hidróxi-piperidin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto do título foi preparado de composto B1 e piperidin-4-ol.

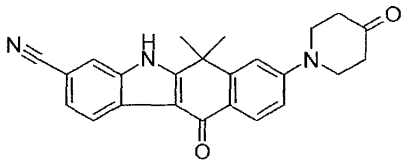
^{1}H-RMN(270 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,30 (1 H, d, 8,1 Hz), 8,01 (1 H, d, 8,7 Hz), 7,97 (1 H, s), 7,56 (1 H, d, 7,7 Hz), 7,19 (1 H, s), 7,04 (1 H, d, 10,6 Hz), 4,76-4,71 (1 H, br m), 3,81-3,75 (3 H, m), 3,08 (2 H, t, 10,2 Hz), 1,86-1,82 (2 H, m), 1,75 (6 H, s), 1,49-1,42 (2 H, m)

LCMS: m/z 386 $[M+H]^+$

[Exemplo 98]

Composto B2-7-2

6,6-Dimetil-11-oxo-8-(4-oxo-piperidin-1-il)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



8-(4-Hidróxi-piperidin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila (Composto B2-7-1, 210 mg, 0,545 mmol), foi dissolvido no solvente de mistura de DCM (2 mL) e DMF (0,6 mL), adicionado com 1,1,1-triacetóxi-1,1-di-hidro-1,2-benzoiodoxol-3(1H)-ona (300 mg, 1,3 eq.), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. À solução reacional, 0,25 mol/L de solução aquosa de tiossulfato de sódio, solução de bicarbonato de sódio saturada e CPME foram adicionados seguidos por mais agitação em temperatura ambiente durante 1 hora. A solução reacional foi filtrada e o filtrado foi submetido à separação líquida. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e seca sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter o composto alvo (pó branco amarelado, 109 mg, 52%).

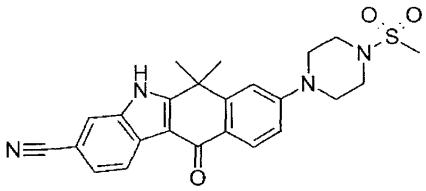
LCMS: m/z 384 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,17 min (condição de análise U)

[Exemplo 99]

Composto B2-8

8-(4-Metanossulfonil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto do título foi preparado de composto B1 e 1-metanossulfonilpiperazina.

^{1}H-RMN(270 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,66 (1 H, br.s), 8,31 (1 H, d,

J = 8,2 Hz), 8,06 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 7,99 (1 H, s), 7,59 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,30 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,09 (1 H, dd, J = 8,7, 1,8 Hz), 3,53 (4 H, t, J = 4,8 Hz), 3,27 (4 H, t, J = 4,8 Hz), 2,94 (3 H, s), 1,77 (6 H, s).

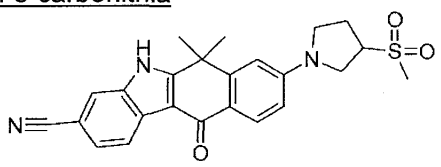
LCMS: m/z 449 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,98 min (condição de análise S)

[Exemplo 100]

Composto B2-9

8-(3-Metanossulfonil-pirrolidin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto do título foi preparado de composto B1 e 3-metanossulfonilpirrolidina.

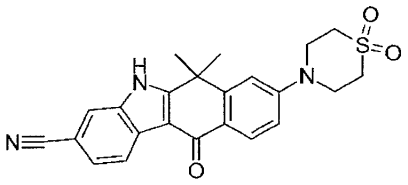
LCMS: m/z 434 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,83 min (condição de análise S)

[Exemplo 101]

Composto B2-10

8-(1,1-Dioxotiomorfolino)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il éster de ácido trifluoro-metanossulfônico (Composto B1, 30 mg, 0,069 mmol) foi dissolvido em 1,4-dioxano (1 mL), adicionado com 1,1-dióxido de tiomorfolina (19 mg, 2 eq.), $Pd_2(dba)_3$ (6,3 mg, 0,1 eq.), BINAP (8,6 mg, 0,2 eq.) e K_3PO_4 (29 mg, 2 eq.), e agitado a 100°C durante a noite. A solução reacional foi adicionada à água, e em seguida extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e seca sobre sulfato de sódio. O

agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter o composto alvo (pó branco, 2,1 mg, 7 %).

^{1}H-RMN(270 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,29 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 8,07 (1 H, d, J = 8,9 Hz), 8,00 (1 H, s), 7,55 (1 H, dd, J = 8,5, 1,7 Hz), 7,34 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,15 (1 H, dd, J = 9,1, 2. 7 Hz), 4,01 (4 H, s), 3,16 (4 H, s), 1,77 (6 H, s).

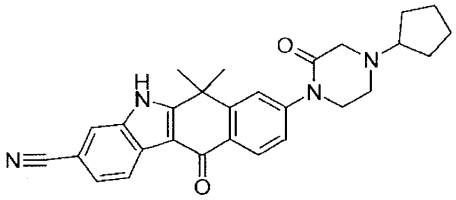
LCMS: m/z 420 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,80 min (condição de análise S)

[Exemplo 102]

Composto B2-11

8-(4-Ciclopentil-2-oxo-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-10, o composto do título foi preparado de composto B1 e 4-ciclopentilpiperazin-2-ona.

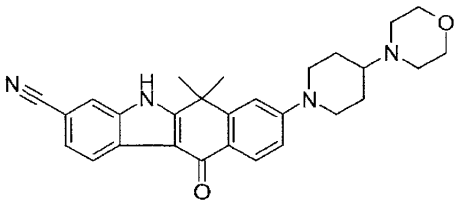
LCMS: m/z 453 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,30 min (condição de análise S)

[Exemplo 103]

Composto B2-12

6,6-Dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto do título foi preparado de composto B1 e 4-piperidin-4-il morfolina.

^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,73 (1 H, s), 8,27-8,31 (1 H, m), 7,98-8,02 (1 H, m), 7,95-7,97 (1 H, m), 7,53-7,58 (1 H, m), 7,17-7,21 (1 H, m), 6,99-7,05 (1 H, m), 3,97-4,05 (2 H, m), 3,53-3,59 (4 H, m), 2,80-2,90 (2 H, m), 2,43-2,51 (4 H, m), 2,31-2,40 (1 H, m), 1,83-1,92 (2 H, m), 1,74 (6 H, s), 1,39-1,52 (2 H, m)

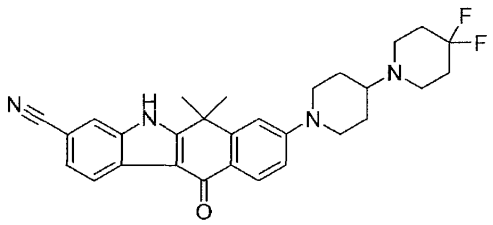
LCMS: m/z 455 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,73 min (condição de análise U)

[Exemplo 104]

Composto B2-13

8-(4,4-Difluoro-1,4'-bipiperidin-1'-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-32, o composto do título foi preparado de composto B2-7-2 e sal de ácido clorídrico de 4,4-difluoropiperidina.

^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,59 (1 H, s), 8,25-8,32 (1 H, m), 7,97-8,02 (1 H, m), 7,96 (1 H, s), 7,52-7,59 (1 H, m), 7,16-7,21 (1 H, m), 6,99-7,05 (1 H, mz), 4,00-4,09 (2 H, m), 3,55-3,62 (2 H, m), 2,79-2,90 (2 H, m), 2,55-2,67 (4 H, m), 1,78-1,98 (5 H, m), 1,74 (6 H, s), 1,44-1,58 (2 H, m)

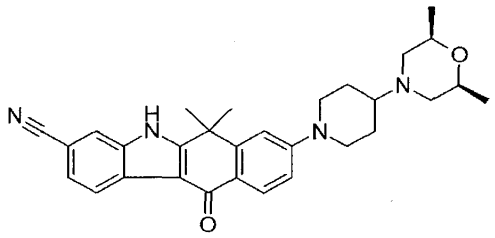
LCMS: m/z 489 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,88 min (condição de análise U)

[Exemplo 105]

Composto B2-14

8-[4-((2R,6S)-2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-32, o composto do título foi preparado de composto B2-7-2 e (2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina.

^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,60 (1 H, s), 8,25-8,31 (1 H, m), 7,97-8,02 (1 H, m), 7,95 (1 H, s), 7,51-7,58 (1 H, m), 7,18 (1 H, s), 6,99-7,05 (1 H, m), 3,96-4,06 (2 H, m), 3,45-3,55 (2 H, m), 2,80-2,91 (2 H, m), 2,72-2,79 (2 H, m), 2,29-2,41 (1 H, m), 1,70-1,90 (10 H, m), 1,40-1,53 (2 H, m), 1,03 (6 H, d, 6,3 Hz)

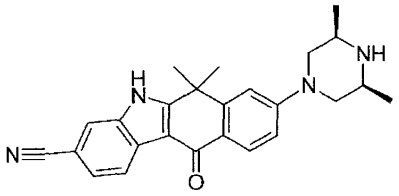
LCMS: m/z 483 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,83 min (condição de análise U)

[Exemplo 106]

Composto B2-15

8-((3R,5S)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto do título foi preparado de composto B1 e 2,6-dimetilpiperazina.

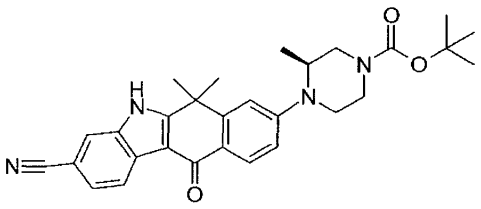
LCMS: m/z 399 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,76 min (condição de análise U)

[Exemplo 107]

Composto B2-16-1

terc-butil éster de ácido (S)-4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-3-metil-piperazina-1-carboxílico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-10, o composto do título foi preparado de composto B1 e terc-butil éster de ácido (S)-3-metilpiperazina-1-carboxílico.

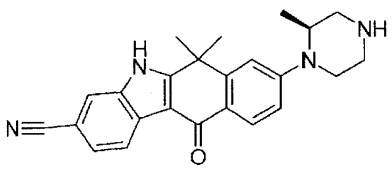
LCMS: m/z 485 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,97 min (condição de análise W)

[Exemplo 108]

Composto B2-16-2

6,6-Dimetil-8-((S)-2-metil-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A8-1, o composto do título foi preparado de composto 2-16-1.

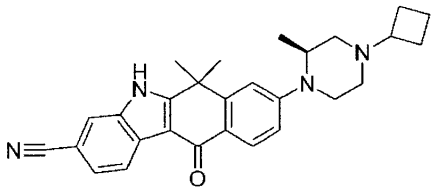
LCMS: m/z 385 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,43 min (condição de análise W)

[Exemplo 109]

Composto B2-16-3

8-((S)-4-Ciclobutil-2-metil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-32, o composto do título foi preparado de composto B2-16-2 e ciclobutanona.

^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,31 (1 H, d, 8 Hz), 8,03 (1 H, d, 12 Hz), 7,98 (1 H, s), 7,59 (1 H, d, 12 Hz), 7,13 (1 H, s), 6,98 (1 H, d, 8 Hz), 4,35-4,28 (1 H, m), 3,70 (1 H, d, 12 Hz), 3,02 (1 H, ddd, 12, 12, 4 Hz), 2,87 (1 H, d, 8 Hz), 2,74-2,67 (2 H, m), 2,08-1,99 (2 H, m), 1,92-1,64 (10 H, m), 1,70-1,62 (2 H, m), 1,12 (3 H, d, 8 Hz)

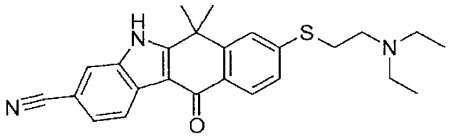
LCMS: m/z 439 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,59 min (condição de análise W)

[Exemplo 110]

Composto B2-17

8-(2-Dietilamino-etilsulfanil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



3-Ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il éster de ácido trifluoro-metanossulfônico (Composto B1, 25 mg, 0,057 mmol) foi dissolvido em dimetoxietano (0,5 mL), adicionado com sal de ácido cloridrico de 2-dietilaminoetanotiol (19,6 mg, 2 eq.), $Pd_2(dba)_3$(2,6 mg, 0,05 eq.), Xantphos (3,3 mg, 0,1 eq.) e DIPEA (0,06 mg, 6 eq.), e a mistura foi agitada a 160°C durante 30 minutos. A solução reacional foi adicionada à água, extraída com acetato de etila, e seca sobre sulfato de magnésio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol) para obter o composto alvo (amorfo branco, 22,4 mg, 93%).

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9,60 (1 H, s), 8,53-8,48 (1 H, m), 8,32 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,77 (1 H, s), 7,53-7,50 (2 H, m), 7,38-7,35 (1 H, m), 3,18-3,12 (2 H, m), 2,81-2,75 (2 H, m), 2,65-2,57 (4 H, m), 1,76 (6 H, s), 1,08-1,04 (6 H, m)

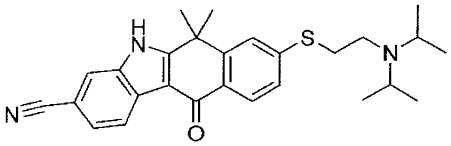
LCMS: m/z 418 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,10 min (condição de análise U)

[Exemplo 111]

Composto B2-18

8-(2-Diisopropilamino-etilsulfanil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-17, o composto do título foi preparado de composto B1 e sal de ácido clorídrico de 2-diisopropilaminoetanotiol.

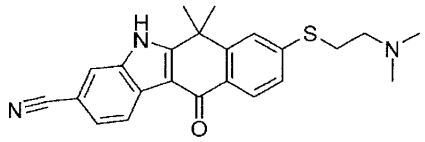
LCMS: m/z 446 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,22 min (condição de análise U)

[Exemplo 112]

Composto B2-19

8-(2-Dimetilamino-etilsulfanil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-17, o composto do título foi preparado de composto B1 e sal de ácido clorídrico de 2-dimetilaminoetanotiol.

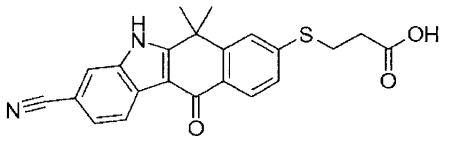
LCMS: m/z 390 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,98 min (condição de análise U)

[Exemplo 113]

Composto B2-20

ácido 3-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il sulfanil)-propiônico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do com-

posto B2-17, o composto do título foi preparado de composto B1 e ácido 3-mercaptopropiônico.

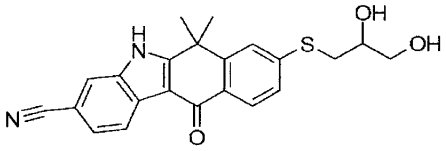
LCMS: m/z 391 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,45 min (condição de análise U)

[Exemplo 114]

Composto B2-21

8-(2,3-Di-hidróxi-propilsulfanil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-17, o composto do título foi preparado de composto B1 e 3-mercaptopropano-1,2-diol.

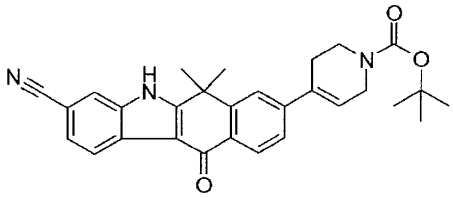
LCMS: m/z 393 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,15 min (condição de análise U)

[Exemplo 115]

Composto B2-22-1

terc-butil éster de ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-3,6-di-hidro-2H-piridina-1-carboxílico



À 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il éster de ácido trifluoro-metanossulfônico (Composto B1, 7,80 g, 18,0 mmol), terc-butil éster de ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-di-hidro-2H-piridina-1-carboxílico (6,11 g, 19,8 mmol, 1,1 eq.), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (630 mg, 0,898 mmol, 0,05 eq.), e carbonato de sódio (5,71 g, 53,9 mmol, 3,0 eq.), DME (125 ml) e água (25 ml) foram adicionados. A mistura foi submetida à pressão reduzida sob tratamento por ultrasonicação,

seguido por inundamento com gás de nitrogênio. Este procedimento foi repetido cinco vezes e em seguida desgaseificado. Após mais agitação a 80°C durante 2 horas sob atmosfera de nitrogênio, a mistura foi resfriada para temperatura ambiente, adicionada com água (250 ml), e também agitada durante 30 minutos. Os precipitados foram filtrados e lavados com água (50 ml). Eles foram também lavados com CH_3CN (50 ml) para obter o composto alvo como um produto bruto (pó cinza, 7,54 g, 90%).

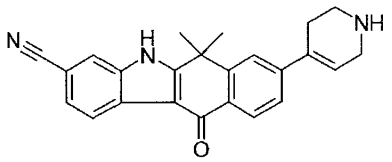
LCMS: m/z 468 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,90 min (condição de análise S)

[Exemplo 116]

Composto B2-22-2

6,6-Dimetil-11-oxo-8-(1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A8-1, o composto do título foi preparado de composto B2-22-1.

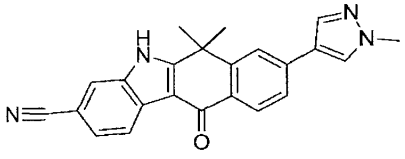
LCMS: m/z 368 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,47 min (condição de análise S)

[Exemplo 117]

Composto B2-23

6,6-Dimetil-8-(1-metil-1H-pyrazol-4-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-22-1, o composto do título foi preparado de composto B1 e 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.

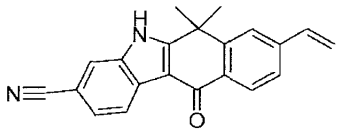
LCMS: m/z 367 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,42 min (condição de análise U)

[Exemplo 118]

Composto B2-24

6,6-Dimetil-11-oxo-8-vinil-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob atmosfera de nitrogênio, 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il éster de ácido trifluoro-metanossulfônico (Composto B1, 1,00 g, 2,302 mmol) foi adicionado com n-propanol (20 mL), viniltrifluoroborato de potássio (854 mg, 3,0 eq.), dicloro-((bis-difenilfosfino)ferrocenil)paládio (217 mg, 0,1 eq.) e trietilamina (1,11 ml, 3,0 eq.) em ordem e o resultante foi agitado a 60°C durante 4 horas. Após a conclusão da reação, água foi adicionada à solução reacional. Os precipitados resultantes foram filtrados e lavados com água destilada, e os resíduos foram secados para obter o composto do título (666 mg, 80%).

^{1}H-RMN(400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,90 (1 H, s), 8,55 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 8,40 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 7,79 (1 H, s), 7,58-7,61 (3 H, m), 6,85 (1 H, dd, J = 17,7, 11,0 Hz), 5,95 (1 H, d, J = 17,1 Hz), 5,46 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 1,84 (6 H, s)

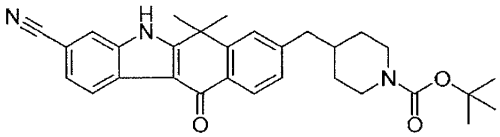
LCMS: m/z 313 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,75 min (condição de análise W)

[Exemplo 119]

Composto B2-25-1

terc-butil éster de ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il metil)-piperidina-1-carboxílico



terc-Butil éster de ácido 4-metileno-piperidina-1-carboxílico (409 mg, 2,07 mmol, 1,2 eq.) foi dissolvido em THF (2 ml), adicionado sob atmos-

fera de nitrogênio com 9-BBN (solução de THF a 0,5 M, 4,83 ml, 2,42 mmol, 1,4 eq.) e em seguida agitado a 60°C durante 1 hora. A seguir, 9-BBN (solução de THF a 0,5 M, 5,52 ml, 2,77 mmol, 1,6 eq.) foi também adicionado e a mistura foi agitada a 60°C durante 1 hora. A mistura resultante foi resfriada para temperatura ambiente, adicionada com fluoreto de césio (1,31 g, 8,60 mmol, 5,0 eq.), e agitada em temperatura ambiente durante 30 min.

À solução obtida do acima, suspensão de DMF (18 ml) compreendendo 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il éster de ácido trifluoro-metanossulfônico (Composto B1, 750 mg, 1,73 mmol) e dicloro-((bisdifenilfosfino)ferrocenil)paládio (70,5 mg, 0,0863 mmol, 0,05 eq.) foi adicionada, e a mistura foi agitada a 100°C durante 3 horas. Após resfriamento para a temperatura ambiente, água (50 ml) foi adicionada, seguida por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e seca sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter terc-butil éster de ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilmetil)-piperidina-1-carboxílico (pó amarelo, 763 mg, 91%).

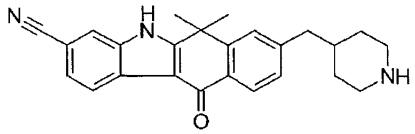
LCMS: m/z 484 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,97 min (condição de análise S)

[Exemplo 120]

Composto B2-25-2

6,6-Dimetil-11-oxo-8-piperidin-4-ilmetil-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A8-1, o composto do título foi preparado de composto B2-25-1.

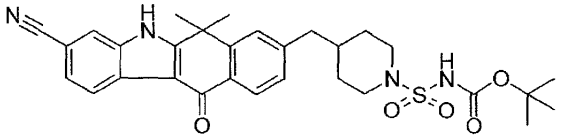
LCMS: m/z 384 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,40 min (condição de análise S)

[Exemplo 121]

Composto B2-26-1

Ácido 4-((3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)metil)piperidin-1-il sulfonilcarbâmico de terc-butila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A9-1, o composto do título foi preparado de composto B2-25-2 e N-(terc-butoxicarbonil)-N-[4-(dimetilazaniumilideno)-1,4-di-hidropiridin-1-il sulfonil]azanida (CAS No. 872496-91-8).

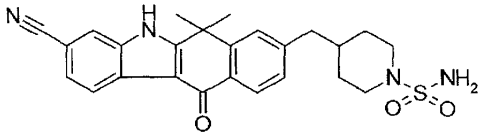
LCMS: m/z 563 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,63 min (condição de análise S)

[Exemplo 122]

Composto B2-26-2

amida de ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il metil)-piperidina-1-sulfônico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A8-1, o composto do título foi preparado de composto B2-26-1.

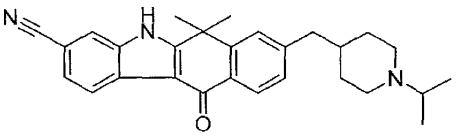
LCMS: m/z 463 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,10 min (condição de análise S)

[Exemplo 123]

Composto B2-27

8-(1-Isopropil-piperidin-4-ilmetil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do com-

posto B3-32, o composto do título foi preparado de composto B2-25-2 e acetona.

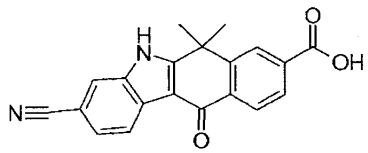
^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,80 (1 H, s), 8,32 (1 H, d, 7,9 Hz), 8,12 (1 H, d, 7,9 Hz), 8,01 (1 H, s), 7,65 (1 H, s), 7,61 (1 H, d, 9,1 Hz), 7,30 (1 H, d, 7,9 Hz), 2,75 (2 H, d, 11,0 Hz), 2,65 (3 H, q, 6. 5 Hz), 2,04 (2 H, t, 11,0 Hz), 1,77 (6 H, s), 1,60-1,57 (3 H, m), 1,22 (2 H, t, 11,6 Hz), 0,94 (6 H, d, 6,7 Hz)

LCMS: m/z 426 $[M+H]^+$

[Exemplo 124]

Composto B2-28

ácido 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-carboxílico



Sob atmosfera de nitrogênio, à solução de dimetil formamida (3 ml) compreendendo 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il éster de ácido trifluoro-metanossulfônico (Composto B1, 150 mg, 0,345 mmol), monoidrato de formiato de lítio (90 mg, 5,0 eq.), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) (20 mg, 0,1 eq.), $Pd_2(dba)_3$ (32 mg, 0,1 eq.), cloreto de lítio (88 mg, 6,0 eq.), N,N-diisopropiletilamina (241 μl, 4,0 eq.), e anidrido acético (131 μl, 4,0 eq.) foram adicionados, e a mistura foi agitada a 80°C durante 15 h. Após a conclusão da reação, acetato de etila foi adicionado à solução reacional. A camada orgânica foi lavada em ordem com ácido clorídrico a 1 M, água destilada, e salmoura. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter o composto do título (88 mg, 76%).

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 13,17 (1 H, s), 8,35 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 8,34 (1 H, s), 8,23 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 8,07 (1 H, s), 8,02 (1 H, d, J

= 9,1 Hz), 7,64 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 1,80 (6 H, s)

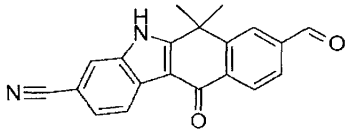
LCMS: m/z 331 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,08 min (condição de análise W)

[Exemplo 125]

Composto B2-29

8-Formil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



À suspensão de THF (24 ml) e água destilada (6 ml) de 6,6-dimetil-11-oxo-8-vinil-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila (Composto B2-24, 600 mg, 1,920 mmol), solução de t-butanol de tetraóxido de ósmio (192 µl, 0,1 eq.) e meta periodato de sódio (821 mg, 2,0 eq.) foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A solução aquosa de tiossulfato de sódio (0,3 M) foi adicionada à solução, que foi em seguida extraída com um acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com 10% de solução aquosa de ácido tetraacético de etilenodiamina de dissódio. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter o composto do título (470 mg, 77%).

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,95 (1 H, s), 10,20 (1 H, s), 8,48 (1 H, s), 8,42 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 8,36 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 8,07 (1 H, s), 8,02 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,67 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 1,85 (6 H, s)

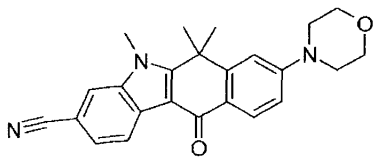
LCMS: m/z 315 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,38 min (condição de análise W)

[Exemplo 126]

Composto B3-1

5,6,6-Trimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A10-1, o composto do título foi preparado de composto B2-3.

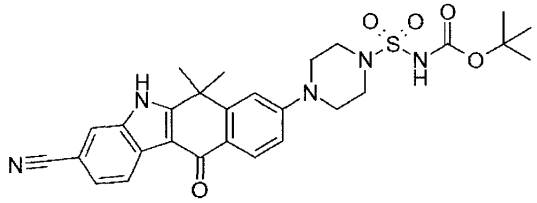
LCMS: m/z 386 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,62 min (condição de análise U)

[Exemplo 127]

Composto B3-2-1

ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)piperazin-1-il sulfonilcarbâmico de terc-butila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A9-1, o composto do título foi preparado de composto B2-5-2 e N-(terc-butoxicarbonil)-N-[4-(dimetilazaniumilideno)-1,4-di-hidropiridin-1-il sulfonil]azanida (CAS No. 872496-91-8).

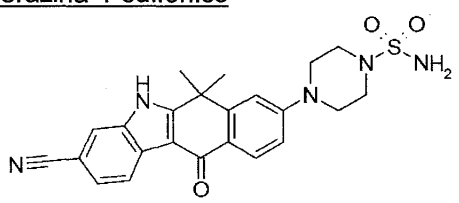
LCMS: m/z 550 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,39 min (condição de análise S)

[Exemplo 128]

Composto B3-2-2

amida de ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperazina-1-sulfônico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A8-1, o composto do título foi preparado de composto B3-2-1.

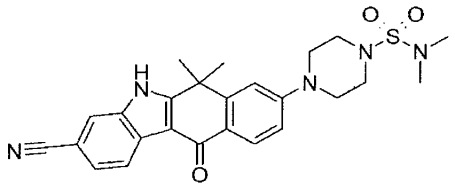
LCMS: m/z 450 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,82 min (condição de análise S)

[Exemplo 129]

Composto B3-3

dimetilamida de ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperazina-1-sulfônico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A9-1, o composto do título foi preparado de composto B2-5-2 e cloreto de dimetilsulfamoíla.

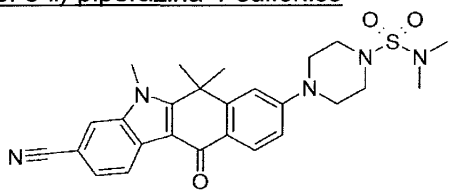
LCMS: m/z 478 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,45 min (condição de análise S)

[Exemplo 130]

Composto B3-4

dimetilamida de ácido 4-(3-ciano-5,6,6-trimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperazina-1-sulfônico



À suspensão de DMF de amida de ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperazina-1-sulfônico (Composto B3-2-2, 20 mg, 0,04 mmol) e hidreto de sódio (21,4 mg, 12 eq.), iodometano (28 μl, 10 eq.) foi adicionado e agitado em temperatura ambiente durante a noite. Água foi adicionada à solução reacional, seguida por filtração para obter o composto alvo (25,8 mg, 100%).

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,43 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,31 (1 H, s), 8,03 (1 H, d, J = 8,9 Hz), 7,64 (1 H, dd, J = 8,1, 1,3 Hz), 7,30 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,08 (1 H, dd, J = 8,9, 2,0 Hz), 4,16 (3 H, s), 3,43-3,53 (4 H, t, J

= 4,7 Hz), 3,26-3,41 (4H, s), 2,82 (6 H, s), 1,87 (6 H, s).

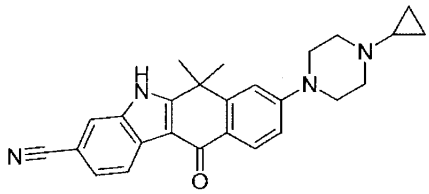
LCMS: m/z 492 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,69 min (condição de análise S)

[Exemplo 131]

Composto B3-5

8-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



O composto do título foi obtido como um subproduto da síntese de composto F5-36.

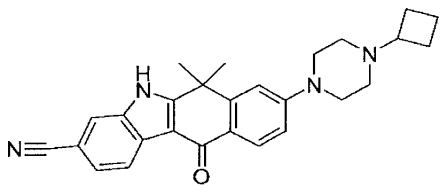
LCMS: m/z 411 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,31 min (condição de análise S)

[Exemplo 132]

Composto B3-6

8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-32, o composto do título foi preparado de composto B2-5-2 e ciclobutanona.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,29 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,01 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,96 (1 H, s), 7,55 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,19 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,03 (1 H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 2,71-2,75 (1 H, m), 2,37-2,39 (4 H, m), 1,98-2,00 (2 H, m), 1,77-1,85 (2 H, m), 1,74 (6 H, s), 1,63-1,68 (2 H, m).

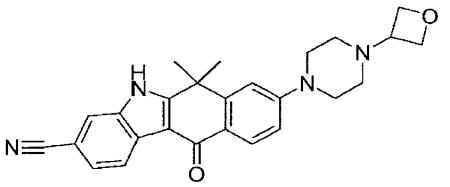
LCMS: m/z 425 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,80 min (condição de análise U)

[Exemplo 133]

Composto B3-7

6,6-Dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-32, o composto do título foi preparado de composto B2-5-2 e 3-oxetanona.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,29 (1 H, dd, J = 8,2, 0,59 Hz), 8,02 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,97 (1 H, d, J = 0,59 Hz), 7,56 (1 H, dd, J = 8,0, 1,4 Hz), 7,22 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 7,04 (1 H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 4,56-4,59 (2 H, m), 4,47-4,50 (2 H, m), 3,43-3,48 (1 H, m), 3,39-3,42 (4 H, m), 2,40-2,42 (4 H, m), 1,74 (6 H, s)

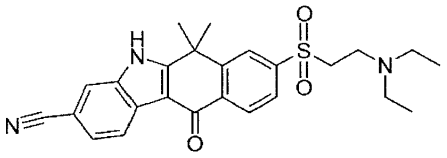
LCMS: m/z 427 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,67 min (condição de análise U)

[Exemplo 134]

Composto B3-8

8-(2-Dietilamino-etanossulfonil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



8-(2-Dietilamino-etilsulfanil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila (Composto B2-17, 16,8 mg, 0,0402 mmol) foi dissolvido em metanol (1,5 mL), adicionado com oxônio (54,3 mg, 2,2 eq.) que foi dissolvido em água (0,5 mL), e em seguida agitado em temperatura ambiente durante 2 horas. A solução reacional foi concentrada, extraída com

acetato de etila, lavada com carbonato saturado de hidrogênio de sódio, e seca sobre sulfato de magnésio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol) para obter o composto alvo (sólido branco, 5,8 mg, 32%).

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9,29 (1 H, s), 8,61 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,52 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 8,21 (1 H, s), 8,01 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,81 (1 H, s), 7,61 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 3,33 (2 H, t, J = 7. 4 Hz), 2,95 (2 H, t, J = 7,4 Hz), 2,41 (4 H, q, J = 7,2 Hz), 1,86 (6 H, s), 0,89 (4 H, t, J = 7,1 Hz)

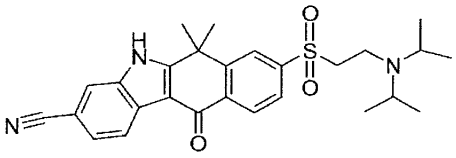
LCMS: m/z 450 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,05 min (condição de análise U)

[Exemplo 135]

Composto B3-9

8-(2-Diisopropilamino-etanossulfonil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-8, o composto do título foi preparado de composto B2-18.

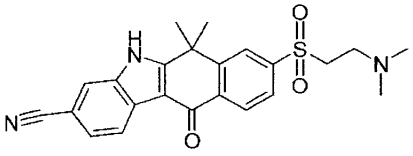
LCMS: m/z 478 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,18 min (condição de análise U)

[Exemplo 136]

Composto B3-10

8-(2-Dimetilamino-etanossulfonil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-8, o composto do título foi preparado de composto B2-19.

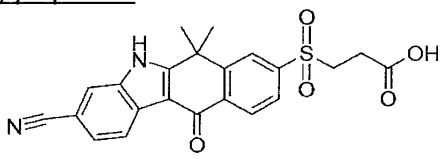
LCMS: m/z 422 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,03 min (condição de análise U)

[Exemplo 137]

Composto B3-11

ácido 3-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-sulfonil)-propiônico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-8, o composto do título foi preparado de composto B2-20.

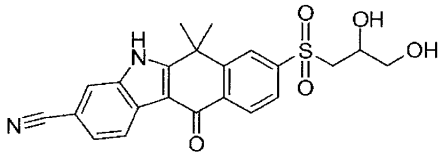
LCMS: m/z 423 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,28 min (condição de análise U)

[Exemplo 138]

Composto B3-12

8-(2,3-Di-hidróxi-propano-1-sulfonil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-8, o composto do título foi preparado de composto B2-21.

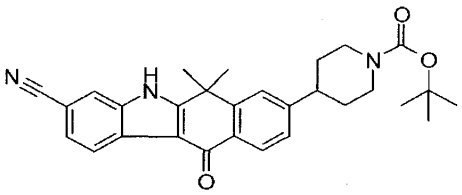
LCMS: m/z 425 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,17 min (condição de análise U)

[Exemplo 139]

Composto B3-13-1

terc-butil éster de ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperidina-1-carboxílico



terc-Butil éster de ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-3,6-di-hidro-2H-piridina-1-carboxílico (Composto B2-22-1, 16,2 g, 34,6 mmol) foi dissolvido em THF (800 ml) e metanol (230 ml), adicionado com 10 peso % de Pd/C (3,2 g), e agitado sob atmosfera de hidrogênio durante 19 h. O sólido foi filtrado através de celita, eluído com um solvente de mistura (400 ml; THF/metanol = 4/1), e concentrado sob pressão reduzida. Os resíduos foram dissolvidos em acetato de etila (400 ml), e em seguida lavados com 1% de solução aquosa de N-acetilcisteína, solução aquosa saturada de $NaHCO_3$ e salmoura saturada. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos foram concentrados sob pressão reduzida para obter o composto do título como um produto bruto (pó branco, 14,0 g, 86%).

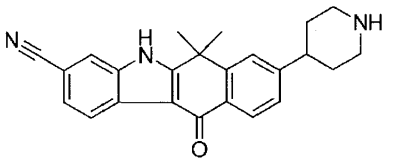
LCMS: m/z 470 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,88 min (condição de análise S)

[Exemplo 140]

Composto B3-13-2

6,6-Dimetil-11-oxo-8-piperidin-4-il-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A8-1, o composto do título foi preparado de composto B3-13-1.

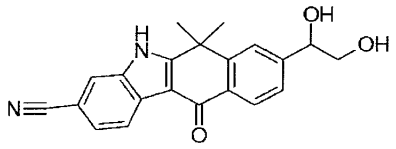
LCMS: m/z 370 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,30 min (condição de análise S)

[Exemplo 141]

Composto B3-14

8-(1,2-Di-hidróxi-etil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



À solução de THF (1 ml) de 6,6-dimetil-11-oxo-8-vinil-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila (Composto B2-24, 20 mg, 0,064 mmol), solução de t-butanol de tetraóxido de ósmio (19 μl, 0,3 eq.) e 50% de solução aquosa de N-metilmorfolina-N-óxido (30 μl, 2,0 eq.) foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. À solução reacional, 10% de solução aquosa de ácido tetraacético de etilenodiamina de dissódio foram adicionados, seguidos por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia líquida de alto desempenho para obter o composto do título (21 mg, 63%).

^{1}H-RMN(400 MHz, CD_3OD) δ : 8,41 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 8,29 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,87 (1 H, s), 7,86 (1 H, s), 7,57 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,52 (1 H, d, J = 6,7 Hz), 4,85 (1 H, dd, J = 7,0, 4,6 Hz), 3,73 (1 H, dd, J = 11,3, 4,6 Hz), 3,68 (1 H, dd, J = 11,3, 7,0 Hz), 1,83 (6 H, s)

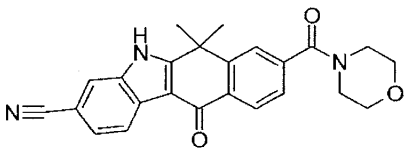
LCMS: m/z 347 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,68 min (condição de análise W)

[Exemplo 142]

Composto B3-15

6,6-Dimetil-8-(morfolina-4-carbonil)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



À solução de tetra-hidrofurano (1 ml) de ácido 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-carboxílico (Composto B2-28, 15 mg, 0,045 mmol), morfolina (6 μl, 1,5 eq.), 2-(1H-7-

azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilmetano amínio de urônio de ácido hexafluorofosfórico (HATU) (26 mg, 1,5 eq.), e N,N-diisopropiletilamina (24 μl, 3,0 eq.) foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A solução reacional foi filtrada para remover matérias insolúveis e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia líquida de alto desempenho para obter o composto do título (11 mg, 55 %).

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,85 (1 H, s), 8,33 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 8,27 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 8,03 (1 H, s), 7,92 (1 H, s), 7,63 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 7,54 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 3,52-3,77 (6 H, m), 3,30-3,42 (2 H, m), 1,79 (6 H, s)

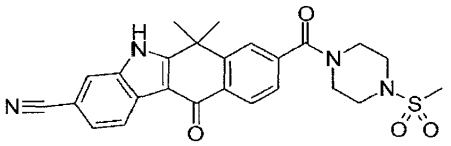
LCMS: m/z 400 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,96 min (condição de análise W)

[Exemplo 143]

Composto B3-16

8-(4-Metanossulfonil-piperazin-1-carbonil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-15, o composto do título foi preparado de composto B2-28 e 1-metanossulfonilpiperazina.

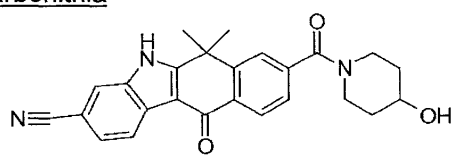
LCMS: m/z 477 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,03 min (condição de análise W)

[Exemplo 144]

Composto B3-17

8-(4-Hidróxi-piperidin-1-carbonil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-15, o composto do título foi preparado de composto B2-28 e piperidin-4-ol.

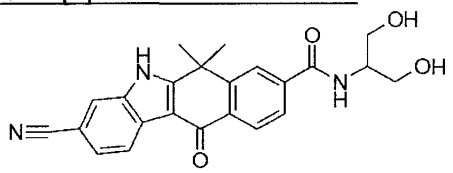
LCMS: m/z 414 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,75 min (condição de análise W)

[Exemplo 145]

Composto B3-18

(2-hidróxi-1-hidroximetil-etil)-amida de ácido 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-carboxílico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-15, o composto do título foi preparado de composto B2-28 e 2-aminopropano-1,3-diol.

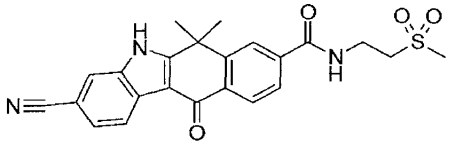
LCMS: m/z 404 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,60 min (condição de análise W)

[Exemplo 146]

Composto B3-19

(2-metanossulfonil-etil)-amida de ácido 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-carboxílico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-15, o composto do título foi preparado de composto B2-28 e 2-metanossulfoniletilamina.

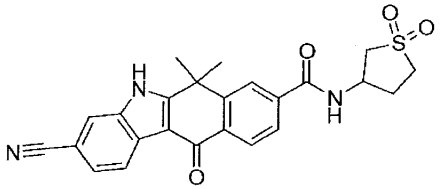
LCMS: m/z 436 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,87 min (condição de análise W)

[Exemplo 147]

Composto B3-20

(1,1-dioxo-tetra-hidro-tiofen-3-il)-amida de ácido 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-carboxílico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-15, o composto do título foi preparado de composto B2-28 e (1,1-dioxotetra-hidrotiofen-3-il)amina

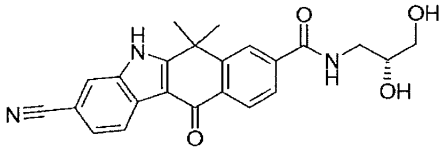
LCMS: m/z 448 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,70 min (condição de análise S)

[Exemplo 148]

Composto B3-21

((R)-2,3-di-hidróxi-propil)-amida de ácido 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-carboxílico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-15, o composto do título foi preparado de composto B2-28 e (R)-(+)-3-amino-1,2-propanodiol.

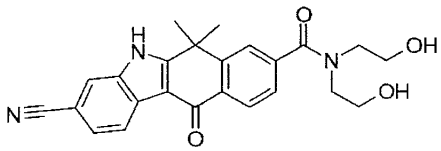
LCMS: m/z 404 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,38 min (condição de análise S)

[Exemplo 149]

Composto B3-22

bis-(2-hidróxi-etil)-amida de ácido 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-carboxílico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do com-

posto B3-15, o composto do título foi preparado de composto B2-28 e N,N-dietanolamina.

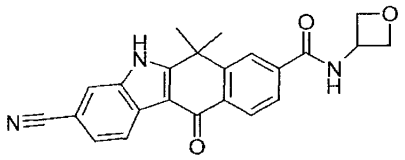
LCMS: m/z 418 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,35 min (condição de análise S)

[Exemplo 150]

Composto B3-23

oxetan-3-il amida de ácido 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-carboxílico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-15, o composto do título foi preparado de composto B2-28 e oxetan-3-il amina.

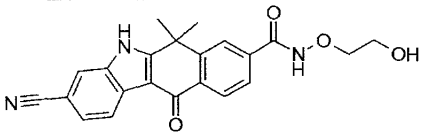
LCMS: m/z 386 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,63 min (condição de análise S)

[Exemplo 151]

Composto B3-24

(2-hidróxi-etóxi)-amida de ácido 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-carboxílico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-15, o composto do título foi preparado de composto B2-28 e 2-aminoóxi-etanol.

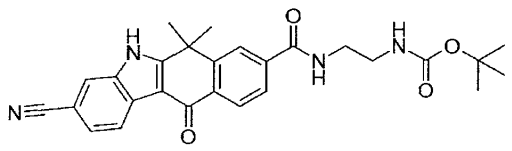
LCMS: m/z 390 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,54 min (condição de análise S)

[Exemplo 152]

Composto B3-25-1

terc-butil éster de ácido 2-[(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-carbonil)-amino]-etil}-carbâmico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-15, o composto do título foi preparado de composto B2-28 e terc-butil éster de ácido (2-amino-etil)-carbâmico.

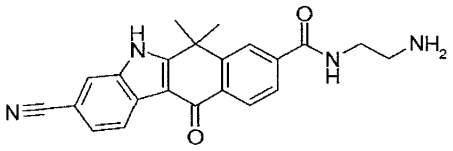
LCMS: m/z 473 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,08 min (condição de análise S)

[Exemplo 153]

Composto B3-25-2

(2-amino-etil)-amida de ácido 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-carboxílico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A8-1, o composto do título foi preparado de composto B3-25-1.

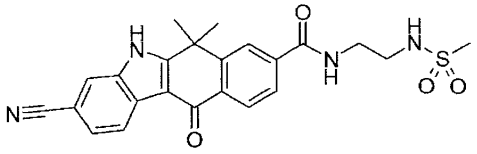
LCMS: m/z 373 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,19 min (condição de análise S)

[Exemplo 154]

Composto B3-25-3

(2-metanossulfonilamino-etil)-amida de ácido 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-carboxílico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A9-1, o composto do título foi preparado de composto B3-25-2.

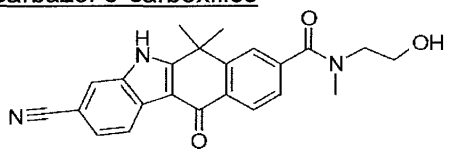
LCMS: m/z 451 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,62 min (condição de análise S)

[Exemplo 155]

Composto B3-26

(2-hidróxi-etil)-metil-amida de ácido 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-carboxílico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-15, o composto do título foi preparado de composto B2-28 e 2-metilamino-etanol.

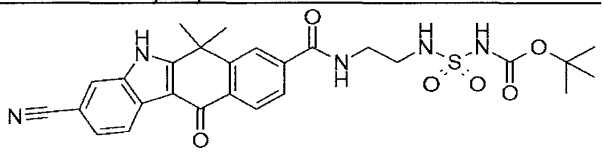
LCMS: m/z 388 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,53 min (condição de análise S)

[Exemplo 156]

Composto B3-27-1

Ácido N-(2-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8carboxamida)etil)sulfamoilcarbâmico de terc-butila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A9-1, o composto do título foi preparado de composto B3-25-2 e N-(terc-butoxicarbonil)-N-[4-(dimetilazaniumilideno)-1,4-di-hidropiridin-1-il sulfonil]azanida (CAS No. 872496-91-8).

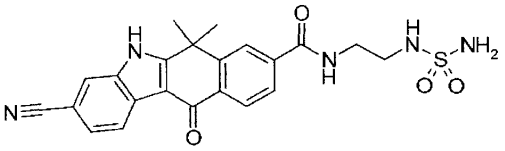
LCMS: m/z 552 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,03 min (condição de análise S)

[Exemplo 157]

Composto B3-27-2

3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-N-(2-(sulfamoilamino)etil)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-carboxamida



Sob as mesmas condições do método para sintetização do com-

posto A8-1, o composto do título foi preparado de composto B3-27-1.

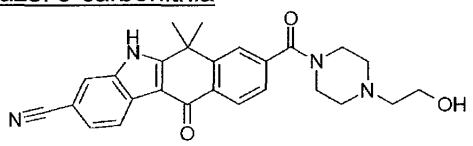
LCMS: m/z 452 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,57 min (condição de análise S)

[Exemplo 158]

Composto B3-28

8-[4-(2-Hidróxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-15, o composto do título foi preparado de composto B2-28 e 2-piperazin-1-il etanol.

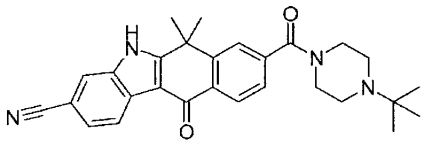
LCMS: m/z 443 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,75 min (condição de análise U)

[Exemplo 159]

Composto B3-29

8-(4-Terc-butil-piperazin-1-carbonil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-15, o composto do título foi preparado de composto B2-28 e 1-terc-butilpiperazina.

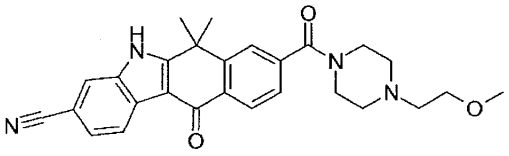
LCMS: m/z 455 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,88 min (condição de análise U)

[Exemplo 160]

Composto B3-30

8-[4-(2-Metóxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-15, o composto do título foi preparado de composto B2-28 e 1-(2-metoxietil)piperazina.

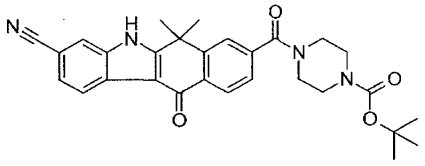
LCMS: m/z 457 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,83 min (condição de análise U)

[Exemplo 161]

Composto B3-31-1

terc-butil éster de ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-carbonil)-piperazina-1-carboxílico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-15, o composto do título foi preparado de composto B2-28 e terc-butil éster de ácido piperazina-1-carboxílico.

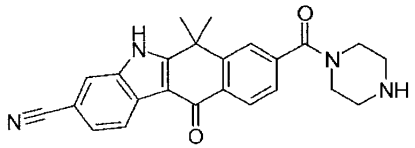
LCMS: m/z 499 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,63 min (condição de análise U)

[Exemplo 162]

Composto B3-31-2

6,6-Dimetil-11-oxo-8-(piperazin-1-carbonil)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A8-1, o composto do título foi preparado de composto B3-31-1.

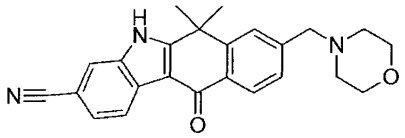
LCMS: m/z 399 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,78 min (condição de análise U)

[Exemplo 163]

Composto B3-32

6,6-Dimetil-8-morfolin-4-ilmetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



À solução de THF (1 ml) de composto B2-29 (30 mg, 0,095 mmol), morfolina (6 μl, 1,5 eq.) e triacetoxiboroidreto de sódio (81 mg, 2,0 eq.) foram adicionados e agitados em temperatura ambiente durante 1 hora. A solução reacional foi filtrada para remover matérias insolúveis, e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia líquida de alto desempenho para obter o composto do título (19 mg, 50%).

^{1}H-RMN(400 MHz, CD_3OD) δ : 8,41 (1 H, d, 7,9 Hz), 8,27 (1 H, d, 8,5 Hz), 7,87 (1 s), 7,81 (1 H, s), 7,56 (1 H, d, 8,5 Hz), 7,49 (1 H, d, 7,9 Hz), 3,71 (4 H, t, 4,6 Hz), 3,68 (2 H, s), 2,51 (4 H, t, 4,6 Hz), 1,82 (6 H, s)

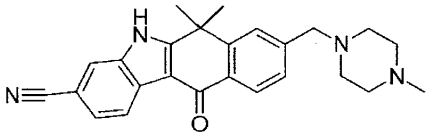
LCMS: m/z 386 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,41 min (condição de análise W)

[Exemplo 164]

Composto B3-33

6,6-Dimetil-8-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-32, o composto do título foi preparado de composto B2-29 e 1-metilpiperazina.

^{1}H-RMN(400 MHz, CD_3OD) δ : 8,41 (1 H, d, 7,9 Hz), 8,26 (1 H, d, 7,9 Hz), 7,88 (1 s), 7,81 (1 H, s), 7,56 (1 H, d, 7,9 Hz), 7,48 (1 H, d, 7,9 Hz), 3,70 (2 H, s), 2,42-2,78 (8 H, m), 2,31 (3 H, s), 1,82 (6 H, s)

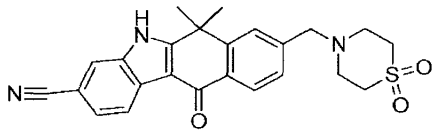
LCMS: m/z 399 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,30 min (condição de análise W)

[Exemplo 165]

Composto B3-34

8-[4-(1,1-Dióxido-4-tiomorfolinil)metil]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-32, o composto do título foi preparado de composto B2-29 e 1,1-dióxido de tiomorfolina.

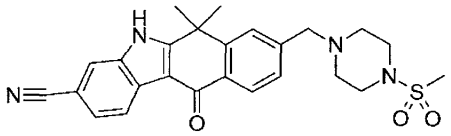
LCMS: m/z 434 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,75 min (condição de análise W)

[Exemplo 166]

Composto B3-35

8-(4-Metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-32, o composto do título foi preparado de composto B2-29 e 1-metanossulfonilpiperazina.

^{1}H-RMN(400 MHz, CD_3OD) δ : 8,41 (1 H, d, 8,5 Hz), 8,28 (1 H, d, 7,9 Hz), 7,87 (1 s), 7,80 (1 H, s), 7,56 (1 H, d, 8,5 Hz), 7,50 (1 H, d, 7,9 Hz), 3,73 (2 H, s), 3,24-3,28 (4 H, m), 2,85 (3 H, s), 2,59-2,65 (4 H, m), 1,82 (6 H, s)

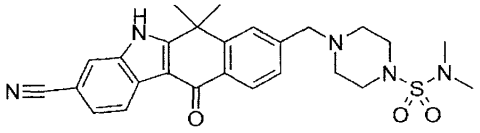
LCMS: m/z 463 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,47 min (condição de análise W)

[Exemplo 167]

Composto B3-36

dimetilamida de ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il metil)-piperazina-1-sulfônico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-32, o composto do título foi preparado de composto B2-29 e dimetilamida de ácido piperazina-1-sulfônico.

^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,79 (1 H, s), 8,32 (1 H, d, 7,9 Hz), 8,18 (1 H, d, 7,9 Hz), 8,00 (1 s), 7,77 (1 H, s), 7,60 (1 H, d, 7,9 Hz), 7,46 (1 H, d, 7,9 Hz), 3,67 (2 H, s), 3,18-3,23 (4 H, m), 2,76 (6 H, s), 2,45-2,50 (4 H, m), 1,77 (6 H, s)

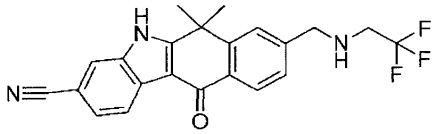
LCMS: m/z 492 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,58 min (condição de análise W)

[Exemplo 168]

Composto B3-37

6,6-Dimetil-11-oxo-8-[(2,2,2-trifluoro-etilamino)-metil]-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-32, o composto do título foi preparado de composto B2-29 e 2,2,2-trifluoroetilamina.

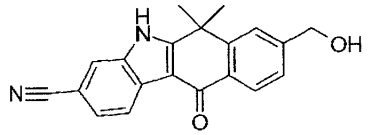
LCMS: m/z 398 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,73 min (condição de análise W)

[Exemplo 169]

Composto B3-38

8-Hidroximetil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



O subproduto obtido da síntese de composto B3-37 foi purificado por cromatografia líquida de alto desempenho para obter o composto alvo.

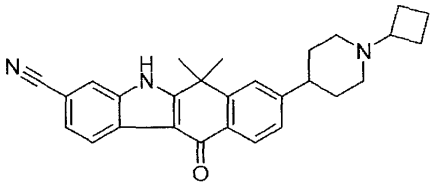
LCMS: m/z 317 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,91 min (condição de análise W)

[Exemplo 170]

Composto B4-1

8-(1-Ciclobutil-piperidin-4-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-32, o composto do título foi preparado de composto B3-13-2 e ciclobutanona.

^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,73 (1 H, s), 8,28-8,33 (1 H, m), 8,09-8,14 (1 H, m), 7,99 (1 H, s), 7,72 (1 H, s), 7,56-7,62 (1 H, m), 7,34-7,41 (1 H, m), 3,52-3,64 (2 H, m), 2,85-2,95 (2 H, m), 2,56-2,75 (2 H, m), 1,91-2,04 (2 H, m), 1,56-1,84 (14 H, m)

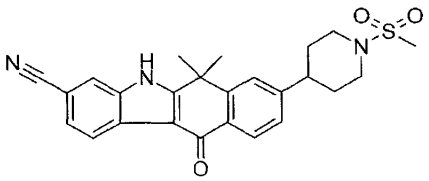
LCMS: m/z 424 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,87 min (condição de análise U)

[Exemplo 171]

Composto B4-2

8-(1-Metanossulfonil-piperidin-4-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A9-1, o composto do título foi preparado de composto B3-13-2 e cloreto de mesila.

^{1}H-RMN(270 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,77 (1 H, s), 8,31 (1 H, d, 8,6 Hz), 8,15 (1 H, d, 8,2 Hz), 8,00 (1 H, s), 7,77 (1 H, s), 7,59 (1H, d, 7,3 Hz), 7,42 (1 H, d, 8,6 Hz), 3,74-3,70 (1 H, m), 2,93 (3 H, s), 2,86-2,77 (4H, m), 1,93-1,87 (4 H, m), 1,77 (6,0 H, s)

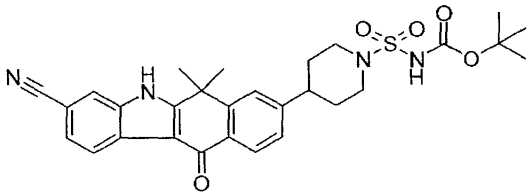
LCMS: m/z 448 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,37 min (condição de análise S)

[Exemplo 172]

Composto B4-3-1

ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)piperidin-1-ilsulfonilcarbâmico de terc-butila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A9-1, o composto do título foi preparado de composto B3-13-2 e N-(terc-butoxicarbonil)-N-[4-(dimetilazaniumilideno)-1,4-di-hidropiridina-1-il-sulfonil]azanida.

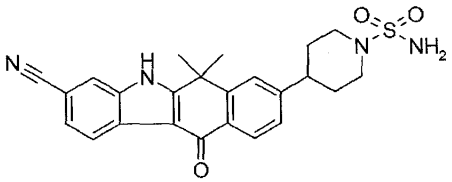
LCMS: m/z 549 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,72 min (condição de análise S)

[Exemplo 173]

Composto B4-3-2

amida de ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperidina-1-sulfônico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do com-

posto A8-1, o composto do título foi preparado de composto B4-3-1.

^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,78 (1 H, s), 8,29 (1 H, d, 7,9 Hz), 8,14 (1 H, d, 8,5 Hz), 7,97 (1 H, s), 7,76 (1 H, s), 7,55 (1 H, d, 8,5 Hz), 7,41 (1 H, d, 7,9 Hz), 6,79 (2 H, s), 3,63 (2 H, d, 12,2 Hz), 2,80-2,73 (1 H, m), 2,70-2,64 (2 H, m), 1,96-1,93 (2 H, m), 1,87-1,81 (2 H, m), 1,77 (6 H, s)

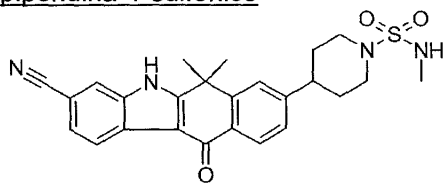
LCMS: m/z 449 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,03 min (condição de análise S)

[Exemplo 174]

Composto B4-4

metilamida de ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperidina-1-sulfônico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A9-1, o composto do título foi preparado de composto B3-13-2 e metilamida de ácido 2-oxooxazolidina-3-sulfônico.

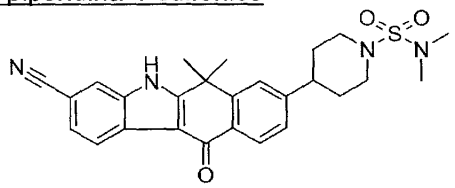
LCMS: m/z 463 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,40 min (condição de análise S)

[Exemplo 175]

Composto B4-5

dimetilamida de ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperidina-1-sulfônico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A9-1, o composto do título foi preparado de composto B3-13-2 e cloreto de dimetilsulfamoíla.

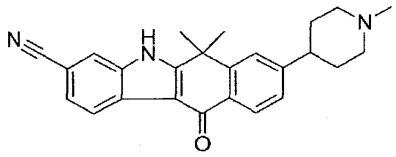
LCMS: m/z 477 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,65 min (condição de análise S)

[Exemplo 176]

Composto B4-6

6,6-Dimetil-8-(1-metil-piperidin-4-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A9-1, o composto do título foi preparado de composto B3-13-2 e iodometano.

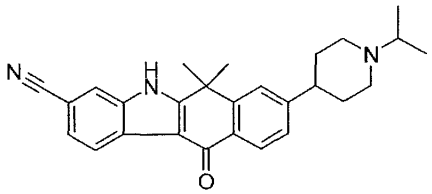
LCMS: m/z 384 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,50 min (condição de análise S)

[Exemplo 177]

Composto B4-7

8-(1-Isopropil-piperidin-4-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-32, o composto do título foi preparado de composto B3-13-2 e acetona.

^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,77 (1 H, s), 8,32 (1 H, d, 7,9 Hz), 8,13 (1 H, d, 7,9 Hz), 8,01 (1 H, s), 7,73 (1 H, s), 7,61 (1H, d, 9,1 Hz), 7,39 (1 H, d, 9,8 Hz), 2,93 (2 H, d, 11,0 Hz), 2,77-2,71 (1 H, m), 2,67-2,62 (1 H, m), 2,25 (2 H, t, 10,1 Hz), 1,80-1,73 (10 H, m), 1,02 (6 H, d, 6,7 Hz)

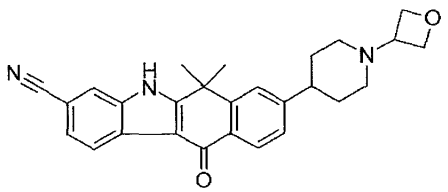
LCMS: m/z 412 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,60 min (condição de análise S)

[Exemplo 178]

Composto B4-8

6,6-Dimetil-8-(1-oxetan-3-il-piperidin-4-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-32, o composto do título foi preparado de composto B3-13-2 e oxetan-3-ona.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,74 (1 H, s), 8,32 (1 H, d, 7,9 Hz), 8,13 (1 H, d, 7,9 Hz), 8,00 (1 H, s), 7,74 (1 H, s), 7,61 (1 H, d, 9,8 Hz), 7,40 (1 H, d, 7,9 Hz), 4,56 (2 H, t, 6,7 Hz), 4,46 (2 H, t, 6,1 Hz), 3,46-3,39 (1 H, m), 2,85-2,82 (2 H, m), 2,71-2,64 (1 H, m), 1,92-1,86 (2 H, m), 1,82-1,79 (4 H, m), 1,77 (6 H, s)

LCMS: m/z 426 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,53 min (condição de análise S)

Sal de ácido sulfúrico de composto B4-8

6,6-Dimetil-8-(1-oxetan-3-il-piperidin-4-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila foi dissolvido a 80°C em uma mistura de 5 volumes de DMA e 1,4 volumes de ácido sulfúrico a 2 N. Após resfriamento para temperatura ambiente, 15 volumes de acetona foram adicionados gota a gota, e os sólidos precipitados foram filtrados e secados para obter sal de ácido sulfúrico de 6,6-dimetil-8-(1-oxetan-3-il-piperidin-4-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila.

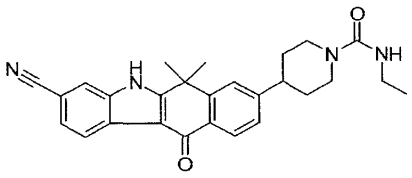
^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,81 (1 H, s), 10,26 (1 H, br. s), 8,33 (1 H, d, 8,3 Hz), 8,21 (1 H, d, 8,3 Hz), 8,04 (1 H, s), 7,75 (1 H, s), 7,63 (1 H, d, 8,3 Hz), 7,41 (1 H, d, 8,3 Hz), 4,85-4,70 (4 H, m), 4,50-4,40 (1 H, br. s), 3,60-3,00 (6 H, br. m), 2,20-2,10 (2 H, m), 2,05-1,90 (2 H, m), 1,79 (6 H, s)

LCMS: m/z 426 $[M+H]^+$

[Exemplo 179]

Composto B4-9

etilamida de ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperidina-1-carboxílico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A9-1, o composto do título foi preparado de composto B-3-13-2 e etilisocianato.

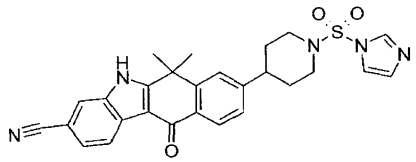
LCMS: m/z 441 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,20 min (condição de análise S)

[Exemplo 180]

Composto B4-10

8-[1-(Imidazol-1-sulfonil)-piperidin-4-il]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



De acordo com o método descrito em Journal de Organic Chemistry, 2003, página 115, 6,6-dimetil-11-oxo-8-piperidin-4-il-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila (Composto B3-13-2, 10 mg, 0,027 mmol) foi reagido com 3-(imidazol-1-sulfonil)-1-metil-3H-imidazol-1-ium (19 mg, 2 eq.). Após remover o solvente, os resíduos foram purificados por cromatografia líquida para obter o composto do título (3 mg).

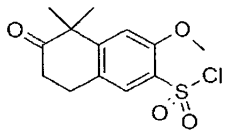
LCMS: m/z 500 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,80 min (condição de análise C)

[Exemplo 181]

Composto CC1

cloreto de 3-metóxi-5,5-dimetil-6-oxo-5,6,7,8-tetra-hidro-naftalen-2-sulfonila

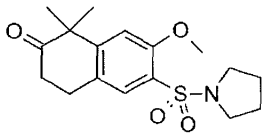


À solução de diclorometano (2 ml) de 7-metóxi-1,1-dimetil-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona (Composto A2, 200 mg, 0,980 mmol), ácido clorosulfônico (110 μl, 1,70 eq.) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. À solução reacional, cloreto de oxalila (297 μl, 3,0 eq.) e N,N-dimetil formamida (45 μl, 0,6 eq.) foram adicionados em três porções divididas, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. A solução reacional foi concentrada sob pressão reduzida para obter o composto do título (295 mg). Visto que o composto do título é instável, sua estrutura foi identificada na próxima etapa.

[Exemplo 182]

Composto CC2-1

7-Metóxi-1,1-dimetil-6-(pirrolidina-1-sulfonil)-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona



A solução de THF (4 ml) de cloreto de 3-metóxi-5,5-dimetil-6-oxo-5,6,7,8-tetra-hidro-naftalen-2-sulfonila (Composto CC1, 295 mg, 0,974 mmol) foi resfriada para 0°C, e a solução de tetrafurano (1 ml) combinando pirrolidina (121 μl, 1,5 eq.) e trietilamina (272 μl, 2 eq.) foi adicionada gota a gota a isto durante 2 min. A mistura foi agitada a 0°C até o composto CC-1 desaparecer. A solução reacional foi adicionada com água destilada e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com 10% de solução aquosa de ácido tetraacético de etilenodiamina de dissódio. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter o composto do título (246 mg, 75%).

^{1}H-RMN(400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,76 (1 H, s), 6,93 (1 H, s), 3,95 (3 H, s), 3,37-3,46 (4H, m), 3,09 (0,0 H, t, J = 6,9 Hz), 2,69 (0,0 H, t, J = 6,9 Hz), 1,82-1,91 (4 H, m), 1,47 (6 H, s)

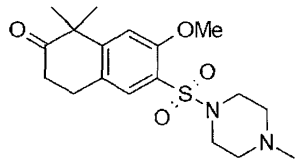
LCMS: m/z 338 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,21 min (condição de análise W)

[Exemplo 183]

Composto CC2-2

7-Metóxi-1,1-dimetil-6-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto CC2-1, o composto do título foi preparado de composto CC1 e N-metilpiperazina.

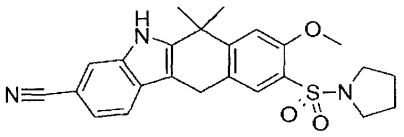
LCMS: m/z 367 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,22 min (condição de análise Y)

[Exemplo 184]

Composto CC3-1

8-Metóxi-6,6-dimetil-9-(pirrolidina-1-sulfonil)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto E2-1, o composto do título foi preparado de composto CC2-1.

LCMS: m/z 436 $[M+H]^+$

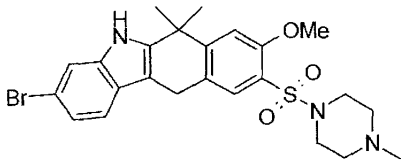
Tempo de retenção de HPLC: 3,76 min (condição de análise W)

[Exemplo 185]

Composto CC3-2

3-Bromo-8-metóxi-6,6-dimetil-9-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-

6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A3-1, o composto do título foi preparado de composto CC2-2.

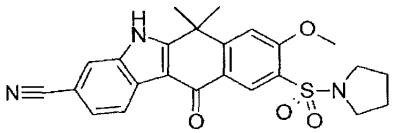
LCMS: m/z 519 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,99 min (condição de análise Y)

[Exemplo 186]

Composto CC4-1

8-Metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-9-(pirrolidina-1-sulfonil)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A4, o composto do título foi preparado de composto CC3-1.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,86 (1 H, s), 8,60 (1 H, s), 8,30 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 8,01 (1 H, s), 7,60 (1 H, s), 7,59 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 4,09 (3 H, s), 3,21-3,42 (4 H, m), 1,72-1,90 (10 H, m)

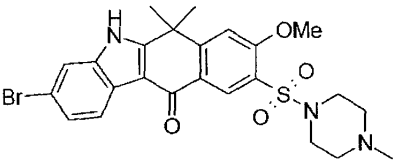
LCMS: m/z 450 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,40 min (condição de análise W)

[Exemplo 187]

Composto CC4-2

3-Bromo-8-metóxi-6,6-dimetil-9-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A4, o composto do título foi preparado de composto CC3-2.

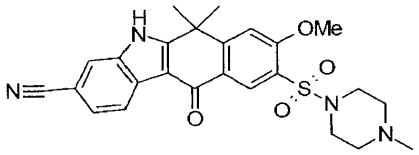
LCMS: m/z 532, 534 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,18 min (condição de análise U)

[Exemplo 188]

Composto CC-4-3

8-Metóxi-6,6-dimetil-9-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A5-2, o composto do título foi preparado de composto CC4-2.

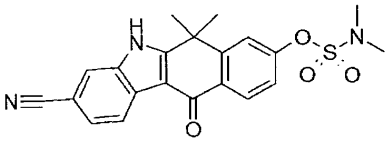
LCMS: m/z 479 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,93 min (condição de análise U)

[Exemplo 189]

Composto C1-1

3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il éster de ácido dimetil-sulfâmico



8-Hidróxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila (Composto A6, 50 mg, 0,165 mmol) foi dissolvido em DMF (1,5 mL), adicionado com hidreto de sódio (13 mg, 2,0 eq.) e cloreto de dimetil-sulfamoíla (0,02 mL, 1,2 eq.), e em seguida agitado em temperatura ambiente durante 1 hora. Água foi adicionada à solução reacional, que foi em seguida extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e seca sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos foram concentrados sob pressão reduzida para obter o composto alvo (pó branco amarelado, 62 mg, 92%).

^{1}H-RMN(270 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,87 (1 H, s), 8,40-8,30 (2 H, m), 8,05 (1 H, s), 7,82 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,64 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,50 (1

H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 2,96 (6 H, s), 1,81 (6 H, s)

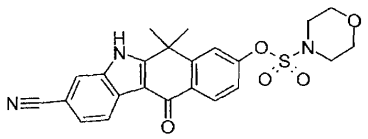
LCMS: m/z 410 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,38 min (condição de análise S)

[Exemplo 190]

Composto C1-2

3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il éster de ácido morfolina-4-sulfônico

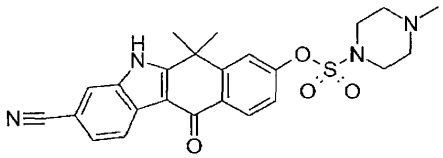


De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A8-17, o composto do título foi preparado como um produto bruto de composto A6 e o composto A8-18-0.

[Exemplo 191]

Composto C1-4

3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il éster de ácido 4-metil-piperazina-1-sulfônico

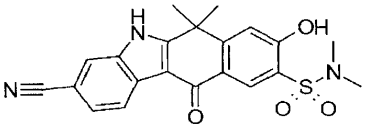


De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A8-17, o composto do título foi preparado como um produto bruto de composto A6 e o composto A8-19-0.

[Exemplo 192]

Composto C2-1

dimetilamida de ácido 3-ciano-8-hidróxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-9-sulfônico



Ao 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-

8-il éster de ácido dimetil-sulfâmico (Composto C1-1, 250 mg, 0,610 mmol), cloreto de alumínio (1,0 M, solução de nitrometano (1,8 mL, 3,0 eq.)) foi adicionado e a mistura foi agitada a 160°C durante 10 min sob irradiação com micro-onda. Água foi adicionada à solução reacional, que foi em seguida extraída com diclorometano. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e seca sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol) para obter o composto alvo (pó branco amarelado, 99 mg, 40%).

^{1}H-RMN(270 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,78 (1 H, s), 11,72 (1 H, s), 8,50 (1 H, s), 8,32 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 8,02 (1 H, s), 7,62 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,25 (1 H, s), 2,80 (6 H, s), 1,75 (6 H, s).

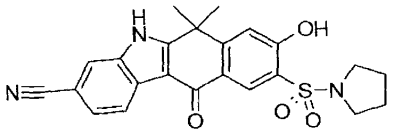
LCMS: m/z 410 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,00 min (condição de análise S)

[Exemplo 193]

Composto C2-2

8-Hidróxi-6,6-dimetil-11-oxo-9-(pirrolidina-1-sulfonil)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto E3-2, o composto do título foi preparado de composto CC4-1.

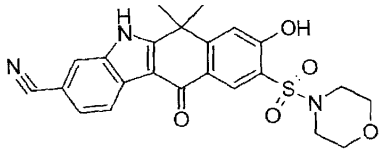
LCMS: m/z 436 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,32 min (condição de análise W)

[Exemplo 194]

Composto C2-3

8-Hidróxi-6,6-dimetil-9-(morfolina-4-sulfonil)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto C2-1, o composto do título foi preparado de composto C1-2.

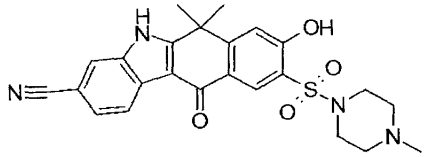
LCMS: m/z 452 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,89 min (condição de análise S)

[Exemplo 195]

Composto C2-4

8-Hidróxi-6,6-dimetil-9-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto E3-2, o composto do título foi preparado de composto CC4-3.

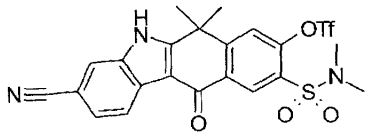
LCMS: m/z 465 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,87 min (condição de análise U)

[Exemplo 196]

Composto C3-1

3-ciano-9-dimetilsulfamoil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il éster de ácido trifluoro-metanossulfônico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B1, o composto do título foi preparado de composto C2-1.

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 13,05 (1 H, s), 8,67 (1 H, s), 8,32 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,06 (2 H, m), 7,67 (1 H, dd, J = 7,9, 1,3 Hz), 2,79 (6 H, s), 1,84 (6 H, s).

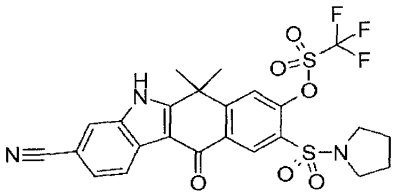
LCMS: m/z 542 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,67 min (condição de análise S)

[Exemplo 197]

Composto C3-2

3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-9-(pirrolidina-1-sulfonil)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il éster de ácido trifluoro-metanossulfônico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B1, o composto do título foi preparado de composto C2-2.

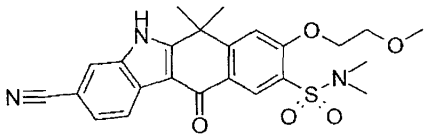
LCMS: m/z 568 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 4,00 min (condição de análise W)

[Exemplo 198]

Composto C4-1

dimetilamida de ácido 3-ciano-8-(2-metóxi-etóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-9-sulfônico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-17, o composto do título foi preparado de composto C2-1 e 1-bromo-2-metóxi-etano.

^{1}H-RMN(300 MHz, DMSO-d_6) σppm ; 12,8 (s, 1H), 8,58 (s, 1 H), 8,31 (d, 1 H, J=8,4 Hz), 8,03 (s, 1 H), 7,62 (m, 2 H), 4,47 (m, 2H), 3,75 (m, 2 H), 3,32 (s, 3 H), 2,27 (s, 6 H), 1,83 (s, 6 H)

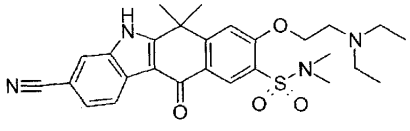
LCMS: m/z 468 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,68 min (condição de análise U)

[Exemplo 199]

Composto C4-2

dimetilamida de ácido 3-ciano-8-(2-dietilamino-etóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-9-sulfônico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-17, o composto do título foi preparado de composto C2-1.

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,57 (1 H, s), 8,29 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,02 (1 H, s), 7,70-7,60 (2 H, m), 4,37 (2 H, t, J = 6,3 Hz), 2,84 (2 H, m), 2,80 (6 H, s), 2,64-2,53 (4 H, m), 1,83 (6 H, s), 0,98 (6 H, t, J = 7,1 Hz).

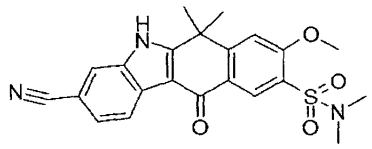
LCMS: m/z 509 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,55 min (condição de análise S)

[Exemplo 200]

Composto C4-3

dimetilamida de ácido 3-ciano-8-metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-9-sulfônico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-17, o composto do título foi preparado de composto C2-1 e iodometano.

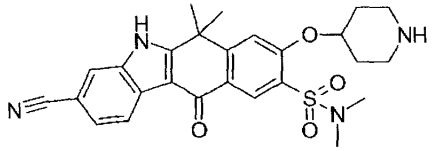
LCMS: m/z 424 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,17 min (condição de análise S)

[Exemplo 201]

Composto C4-4

dimetilamida de ácido 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-8-(piperidin-4-iloxi)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-9-sulfônico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-1 e o composto A8-1, o composto do título foi preparado de composto C2-1 e terc-butil éster de ácido 4-hidróxi-piperidina-1-carboxílico.

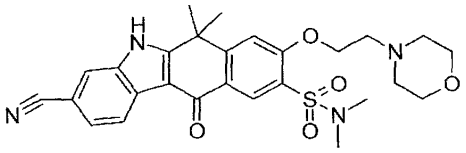
LCMS: m/z 493 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,49 min (condição de análise S)

[Exemplo 202]

Composto C4-5

dimetilamida de ácido 3-ciano-6,6-dimetil-8-(2-morfolin-4-il-etóxi)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-9-sulfônico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-1, o composto do título foi preparado de composto C2-1 e 2-morfolin-4-il-etanol.

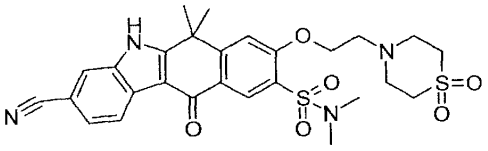
LCMS: m/z 523 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,64 min (condição de análise S)

[Exemplo 203]

Composto C4-6

dimetilamida de ácido 3-ciano-8-[2-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-etóxi]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-9-sulfônico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-1, o composto do título foi preparado de composto C2-1 e 2-(1,1-dioxotiomorfolino)etanol.

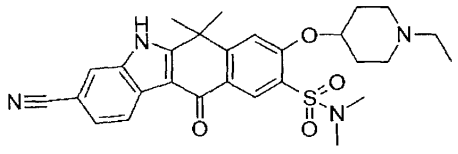
LCMS: m/z 571 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,75 min (condição de análise S)

[Exemplo 204]

Composto C4-7

dimetilamida de ácido 3-ciano-8-(1-etil-piperidin-4-ilóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-9-sulfônico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-1, o composto do título foi preparado de composto C2-1 e 1-etil-piperidin-4-ol.

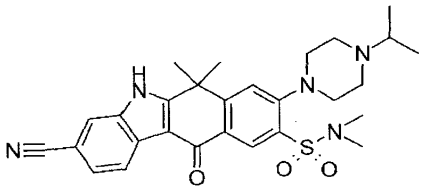
LCMS: m/z 521 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,52 min (condição de análise S)

[Exemplo 205]

Composto C4-8

dimetilamida de ácido 3-ciano-8-(4-isopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-9-sulfônico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto do título foi preparado de composto C3-1.

^{1}H-RMN(270 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,61 (1 H, s), 8,30 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 8,04 (1 H, s), 7,87 (1 H, s), 7,62 (1 H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 3,17-3,06 (2 H, m), 2,75-2,70 (6 H, s), 2,67-2,58 (2 H, m), 1,81 (6 H, s), 1,02 (6 H, d, J = 6,4 Hz).

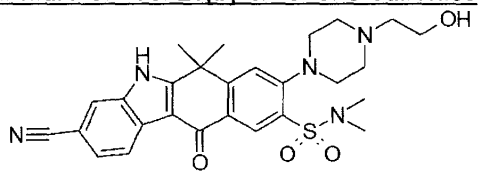
LCMS: m/z 520 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,52 min (condição de análise S)

[Exemplo 206]

Composto C4-9

dimetilamida de ácido 3-ciano-8-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-9-sulfônico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto do título foi preparado de composto C3-1 e 2-piperazin-1-il-etanol.

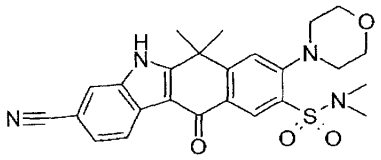
LCMS: m/z 522 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,40 min (condição de análise S)

[Exemplo 207]

Composto C4-10

dimetilamida de ácido 3-ciano-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-9-sulfônico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto do título foi preparado de composto C3-1 e morfolina.

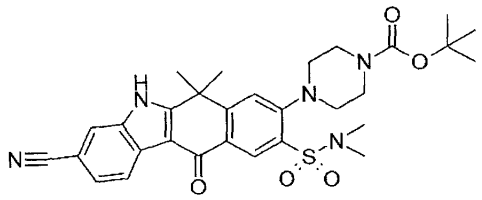
LCMS: m/z 479 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,22 min (condição de análise S)

[Exemplo 208]

Composto C4-11

terc-butil éster de ácido 4-(3-ciano-9-dimetilsulfamoil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperazina-1-carboxílico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto do título foi preparado de composto C3-1 e terc-butil éster de ácido piperazina-1-carboxílico.

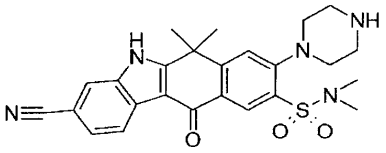
LCMS: m/z 578 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,72 min (condição de análise S)

[Exemplo 209]

Composto C4-12

dimetilamida de ácido 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-8-piperazin-1-il-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-9-sulfônico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A8-1, o composto do título foi preparado de C4-11.

^{1}H-RMN (270 MHz, CD_3OD) δ : 8,78 (1 H, s), 8,39 (1 H, dd, J = 8,2, 0,7 Hz), 7,88 (1 H, m), 7,75 (1,1 H, s), 7,55 (1 H, dd, J = 8,2, 1,5 Hz), 3,15 (4 H, m), 3,04 (4 H, m), 2,82 (s, 6 H), 1,85 (6 H, s)

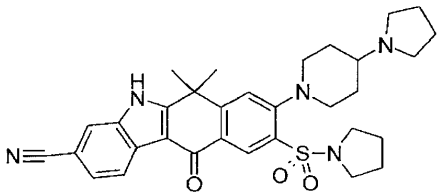
LCMS: m/z 478 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,43 min (condição de análise S)

[Exemplo 210]

Composto C4-13

6,6-Dimetil-11-oxo-9-(pirrolidina-1-sulfonil)-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto do título foi preparado de composto C3-2 e 4-(1-pirrolidil)-piperidina.

^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,83 (1 H, s), 8,64 (1 H, s), 8,32 (1 H, d, 8,2 Hz), 8,03 (1 H, s), 7,80 (1 H, s), 7,63 (1 H, d, 8,2 Hz), 2,87-2,94 (4 H, m), 1,94-1,99 (4 H, m), 1,80 (6 H, s), 1,58-1,76 (10 H, m)

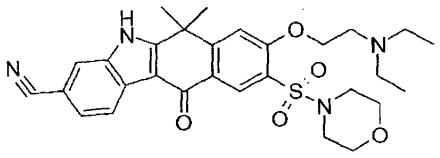
LCMS: m/z 572 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,81 min (condição de análise W)

[Exemplo 211]

Composto C4-14

8-(2-Dietilamino-etóxi)-6,6-dimetil-9-(morfolina-4-sulfonil)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-17, o composto do título foi preparado de composto C2-3.

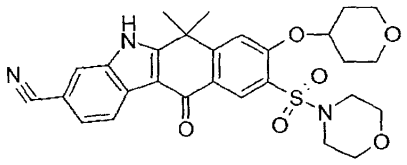
LCMS: m/z 551 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,46 min (condição de análise S)

[Exemplo 212]

Composto C4-15

6,6-Dimetil-9-(morfolina-4-sulfonil)-11-oxo-8-(tetra-hidro-piran-4-il óxi)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-1, o composto do título foi preparado de composto C2-3 e tetra-hidropiran-4-ol.

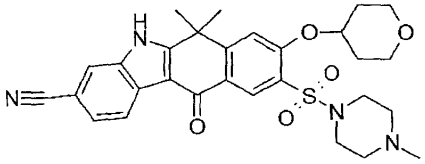
LCMS: m/z 536 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,05 min (condição de análise S)

[Exemplo 213]

Composto C4-16

6,6-Dimetil-9-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-11-oxo-8-(tetra-hidro-piran-4-il óxi)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-1, o composto do título foi preparado de composto C2-4 e tetra-hidropiran-4-ol.

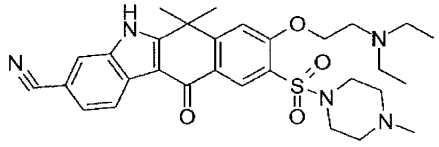
LCMS: m/z 549 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,03 min (condição de análise U)

[Exemplo 214]

Composto C4-17

8-(2-Dietilamino-etóxi)-6,6-dimetil-9-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-1, o composto alvo foi preparado de composto C2-3.

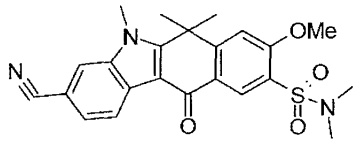
LCMS: m/z 564 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,20 min (condição de análise S)

[Exemplo 215]

Composto C5

dimetilamida de ácido 3-ciano-8-metóxi-5,6,6-trimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-9-sulfônico



O composto do título foi obtido como um subproduto da síntese de composto C4-3.

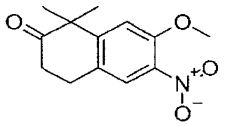
LCMS: m/z 438 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,29 min (condição de análise S)

[Exemplo 216]

Composto D0-1-1

7-Metóxi-1,1-dimetil-6-nitro-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona



Nitrato de tetrabutilamônio (2,47 g, 1,07 eq.) foi dissolvido em diclorometano, e adicionado com anidrido trifluorometanossulfônico (1,33 ml, 1,07 eq.) a 0°C. A mistura foi agitada durante 1 h, adicionada com solução

de DCM de 7-metóxi-1,1-dimetil-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona (Composto A2, 1,55 g, 7,59 mmol), e em seguida agitada a 0°C durante 2 horas e 30 minutos. A solução reacional foi adicionada à solução aquosa saturada de carbonato de hidrogênio de sódio e em seguida extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter o composto do título (sólido amarelo pálido, 1,144 g, 60%).

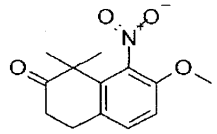
^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 7,79 (1 H, s), 7,28 (1 H, s), 3,95 (3 H, s), 3,06 (2 H, t, J = 6,9 Hz), 2,64 (2 H, t, J = 6,9 Hz), 1,41 (6 H, s).

Tempo de retenção de HPLC: 2,03 min (condição de análise S)

[Exemplo 217]

Composto D0-1-2

7-Metóxi-1,1-dimetil-8-nitro-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona



O composto do título foi obtido como um subproduto da síntese de composto D0-1-1.

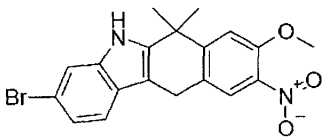
^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 7,44 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 7,23 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 3,84 (3 H, s), 3,07 (2 H, t, J = 6,9 Hz), 2,65 (2 H, t, J = 6,9 Hz), 1,35 (6 H, s)

Tempo de retenção de HPLC: 2,15 min (condição de análise S)

[Exemplo 218]

Composto D0-2-1

3-Bromo-8-metóxi-6,6-dimetil-9-nitro-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol



Sob as mesmas condições do método para sintetização do com-

posto A3-1, o composto do título foi preparado de composto D0-1-1.

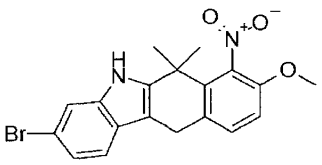
LCMS: m/z 401,403 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,07 min (condição de análise S)

[Exemplo 219]

Composto D0-2-2

3-Bromo-8-metóxi-6,6-dimetil-7-nitro-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A3-1, o composto do título foi preparado de composto D0-1-2.

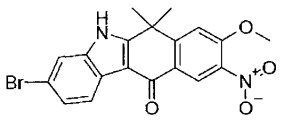
LCMS: m/z 401, 403 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,10 min (condição de análise S)

Exemplo 220]

Composto D0-3-1

3-Bromo-8-metóxi-6,6-dimetil-9-nitro-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A4, o composto do título foi preparado de composto D0-2-1.

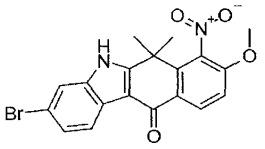
LCMS: m/z 415, 417 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,07 min (condição de análise S)

[Exemplo 221]

Composto D0-3-2

3-Bromo-8-metóxi-6,6-dimetil-7-nitro-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A4, o composto do título foi preparado de composto D0-2-2.

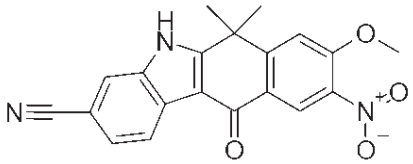
LCMS: m/z 415, 417 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,72 min (condição de análise S)

[Exemplo 222]

Composto D0-4-1

8-Metóxi-6,6-dimetil-9-nitro-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A5-2, o composto do título foi preparado de composto D0-3-1.

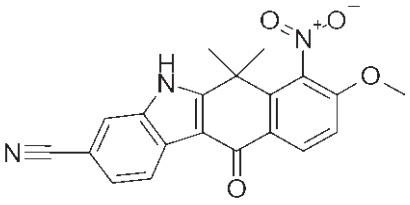
LCMS: m/z 362 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,35 min (condição de análise S)

[Exemplo 223]

Composto D0-4-2

8-Metóxi-6,6-dimetil-7-nitro-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A5-2, o composto do título foi preparado de composto D0-3-2.

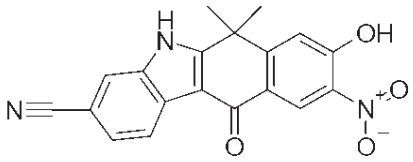
LCMS: m/z 362 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,35 min (condição de análise S)

[Exemplo 224]

Composto D0-5-1

8-Hidróxi-6,6-dimetil-9-nitro-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A6, o composto do título foi preparado de composto D0-4-1.

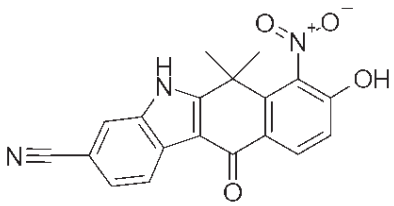
LCMS: m/z 348 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,28 min (condição de análise S)

[Exemplo 225]

Composto D0-5-2

8-Hidróxi-6,6-dimetil-7-nitro-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A6, o composto do título foi preparado de composto D0-4-2.

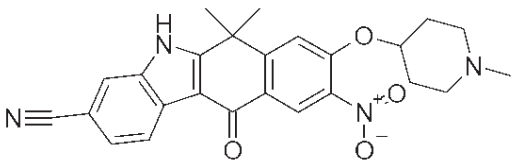
LCMS: m/z 348 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,23 min (condição de análise S)

[Exemplo 226]

Composto D1

6,6-Dimetil-8-(1-metil-piperidin-4-il óxi)-9-nitro-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-1, o composto do título foi preparado de composto D0-5-1 e 1-metilpiperidin-4-ol.

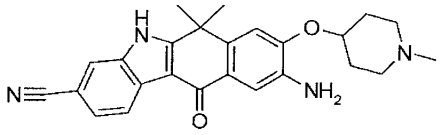
LCMS: m/z 445 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,64 min (condição de análise S)

[Exemplo 227]

Composto D2

9-Amino-6,6-dimetil-8-(1-metil-piperidin-4-ilóxi)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



6,6-Dimetil-8-(1-metil-piperidin-4-il óxi)-9-nitro-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila (Composto D1, 83 mg, 0,19 mmol) foi dissolvido em etanol, adicionado com solução aquosa de acetato de amônio e solução aquosa de cloreto de titânio (III), e em seguida a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 45 min. A solução reacional foi adicionada à solução aquosa saturada de carbonato de hidrogênio de sódio e em seguida extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos foram concentrados sob pressão reduzida para obter o composto do título (sólido amarelo, 60 mg, 78%).

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,61 (1 H, br. s), 8,28-8,34 (1 H, m), 7,94-8,00 (1 H, m), 7,57 (1 H, dd, J = 8,2, 1,4 Hz), 7,46 (1 H, s), 7,19 (1 H, s), 4,93 (1,8 H, s), 4,65 (1. 0 H, s), 4,06-4,15 (1 H, m), 3,34 (5,7 H, s), 3,16-3,18 (2 H, m), 2,55-2,67 (2 H, m), 2,17-2,33 (5 H, m), 1,89-2,07 (2H, m), 1,65-1,81 (8 H, m)

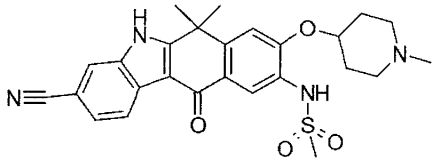
LCMS: m/z 415 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,12 min (condição de análise S)

[Exemplo 228]

Composto D3-1

N-[3-ciano-6,6-dimetil-8-(1-metil-piperidin-4-ilóxi)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-9-il]-metanossulfonamida



Sob as mesmas condições do método para sintetização do com-

posto A9-1, o composto do título foi preparado de composto D2 e cloreto de metanossulfonila.

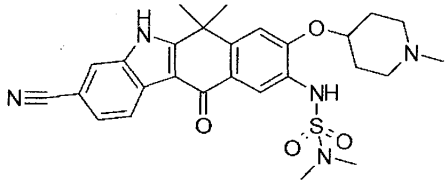
LCMS: m/z 493 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,43 min (condição de análise S)

[Exemplo 229]

Composto D3-2

dimetilamida de ácido 3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-8-(1-metilpiperidin-4-il óxi)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-9-sulfônico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A9-1, o composto do título foi preparado de composto D2 e cloreto de dimetilsulfamoíla.

^{1}H-RMN (270 MHz, CD_3OD) δ : 8,34-8,42 (2,0H, m), 7,85 (1,0 H, s), 7,47-7,58 (1,0 H, m), 7,32 (1,0 H, s), 4,73-4,89 (1 H, m), 2,75-2,91 (8 H, m), 2,38-2,52 (2 H, m), 2,34 (3 H, s), 2,06-2,21 (2 H, m), 1,87-2,05 (2 H, m), 1,80 (6 H, s).

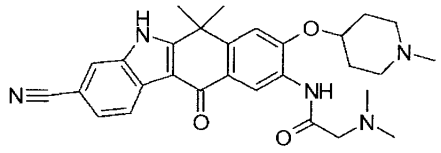
LCMS: m/z 522 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,66 min (condição de análise S)

[Exemplo 230]

Composto D3-3

N-[3-ciano-6,6-dimetil-8-(1-metil-piperidin-4-ilóxi)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-9-il]-2-dimetilamino-acetamida



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A9-10, o composto do título foi preparado de composto D2 e N,N-dimetilglicina.

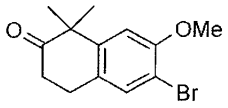
LCMS: m/z 500 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,31 min (condição de análise S)

[Exemplo 231]

Composto E1

6-Bromo-7-metóxi-1,1-dimetil-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona



7-Metóxi-1,1-dimetil-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona (Composto A2, 2,0 g, 9,791 mmol) foi dissolvido em CH_3CN (40 mL), adicionado com NBS (1,92 g, 1,1 eq.), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2,5 h. A solução reacional foi adicionada à água (40 mL), e o sólido precipitado foi filtrado para obter o composto do título (pó branco, 2,55 g, 92%).

^{1}H-RMN (270 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,36 (1 H, s), 6,84 (1 H, s), 3,91 (3 H, s), 3,02 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 2,66 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 1,42 (6 H, s).

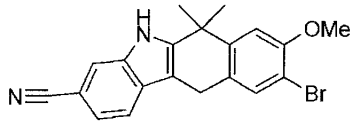
LCMS: m/z 283, 285 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,67 min (condição de análise S)

[Exemplo 232]

Composto E2-1

9-Bromo-8-metóxi-6,6-dimetil-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



6-Bromo-7-metóxi-1,1-dimetil-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona (Composto E1, 7,89 g, 27,85 mmol) e 3-hidrazino-benzonitrila (4,45 g, 1,2 eq.) foram dissolvidos em TFA (250 mL), e agitados a 100°C durante 2 horas. TFA foi removido sob pressão reduzida e os resíduos foram adicionados com solução aquosa saturada de $NaHCO_3$ (500 mL), seguida por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e seca sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram adicionados com acetato de etila. Após agitar em temperatura ambiente, o sóli-

do precipitado foi separado por filtração (Composto E2-2). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para obter o composto do título como uma mistura com E2-2 (pó branco amarelado, 2,65 g).

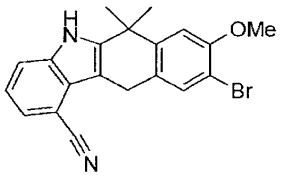
LCMS: m/z 381, 383 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,03 min (condição de análise S)

[Exemplo 233]

Composto E2-2

9-Bromo-8-metóxi-6,6-dimetil-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-1-carbonitrila



O composto do título foi obtido como um subproduto da síntese de composto E2-1.

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 11,70 (1 H, s), 7,69 (1 H, dd, J = 8,1, 0,8 Hz), 7,55 (1 H, s), 7,48 (1 H, dd, J = 7,4, 0,8 Hz), 7,27 (1 H, s), 7,22 (1 H, dd, J = 8,1, 7,4 Hz), 4,23 (2 H, s), 3,91 (3 H, s), 1,70 (6 H, s).

LCMS: m/z 381, 383 $[M+H]^+$

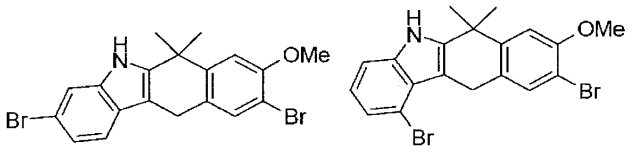
Tempo de retenção de HPLC: 2,92 min (condição de análise S)

[Exemplo 234]

Composto E2-3, composto E2-4

3,9-Dibromo-8-metóxi-6,6-dimetil-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol

1,9-Dibromo-8-metóxi-6,6-dimetil-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol

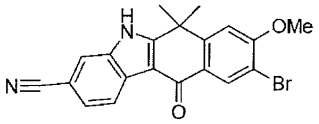


Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A4, o composto do título foi preparado (como uma mistura) de composto E1.

[Exemplo 235]

Composto E3-1-1

9-Bromo-8-metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A4, o composto do título foi preparado de composto E2-1.

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,82 (1 H, s), 8,30 (2 H, s+d), 8,03 (1 H, s), 7,61 (1 H, dd, J = 8,2, 1,4 Hz), 7,49 (1 H, s), 4,04 (3 H, s), 1,81 (6 H, s).

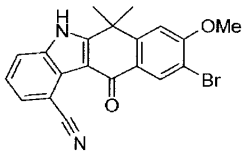
LCMS: m/z 395, 397 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,77 min (condição de análise S)

Exemplo 236]

Composto E3-1-2

9-Bromo-8-metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-1-carbonitrila



O composto do título foi obtido como um subproduto da síntese de composto E3-1-1.

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,84 (1 H, s), 8,31 (1 H, s), 7,86 (1 H, dd, J = 8,2, 0,9 Hz), 7,70 (1 H, d, J = 7,1 Hz), 7,47 (1 H, s), 7,43 (1 H, t, J = 7,8 Hz), 4,04 (3 H, s), 1,81 (6 H, s).

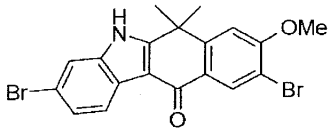
LCMS: m/z 395, 397 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,42 min (condição de análise S)

[Exemplo 237]

Composto E3-1-3

3,9-Dibromo-8-metóxi-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A4, o composto do título foi preparado de composto E2-3 e o composto E2-4 (mistura).

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,42 (1 H, s), 8,28 (1 H, s), 8,09 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,68 (1 H, d, J = 1,6 Hz), 7,47 (1 H, s), 7,39 (1 H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 4,03 (3 H, s), 1,78 (6 H, s).

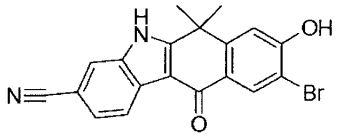
LCMS: m/z 448, 450, 452 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,93 min (condição de análise S)

[Exemplo 238]

Composto E3-2

9-Bromo-8-hidróxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



9-Bromo-8-metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila (Composto E3-1-1, 1,0 g, 2,53 mmol) foi dissolvido em NMP (10 mL), adicionado com NaOMe (683 mg, 5 eq.) e 1-dodecanotiol (3,0 mL, 5 eq.), e agitado a 160°C durante 1 hora. A solução reacional foi adicionada à solução aquosa a 0,5 N de ácido hidroclórico, e em seguida extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e seca sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram adicionados com MeOH, e o sólido restante após dissolução foi filtrado para obter o composto do título (pó amarelo, 1,88 g, 65%).

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,77 (1 H, s), 11,13 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 8,31 (1 H, dd, J = 7,9, 2,4 Hz), 8,25 (1 H, d, J = 3,0 Hz), 8,01 (1 H, s), 7,61 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,28 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 1,74 (6H, s).

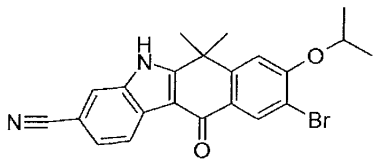
LCMS: m/z 381, 383 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,40 min (condição de análise S)

[Exemplo 239]

Composto E3-3

9-Bromo-8-isopropóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-17, o composto do título foi preparado de composto E3-2 e 2-bromopropano.

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,77 (1 H, s), 8,29 (2 H, s+d), 8,01 (1 H, s), 7,60 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,50 (1 H, s), 5,03 (1 H, m), 1,79 (6 H, s), 1,36 (6 H, d, J = 5,9 Hz).

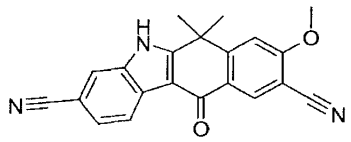
LCMS: m/z 423, 425 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,98 min (condição de análise S)

[Exemplo 240]

Composto E4-1

8-Metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3,9-dicarbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A5-2, o composto do título foi preparado de composto E3-1-1.

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,88 (1 H, br. s), 8,43 (1 H, s), 8,30 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,05 (1 H, d, J = 0,5 Hz), 7,65-7,62 (2 H, m), 4,11 (3 H, s), 1,84 (6 H, s).

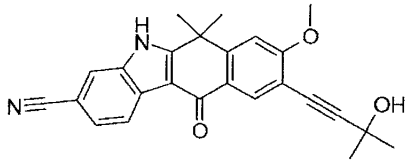
LCMS: m/z 342 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,23 min (condição de análise S)

[Exemplo 241]

Composto E4-2-1

9-(3-Hidróxi-3-metil-but-1-inil)-8-metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



9-Bromo-8-metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila (Composto E3-1-1, 50 mg, 0,13 mmol), bis (acetonitrila)dicloropaládio (II) (1,64 mg, 0,05 eq.), XPhos (9,05 mg, 0,15 eq.), carbonato de césio (185 mg, 4,5 eq.) e 3-metil-1-butin-1-ol (18,6 μl, 1,5 eq.) foram dissolvidos em acetonitrila e agitados a 85°C durante 2 horas. A solução reacional foi adicionada à água, e em seguida extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por HPLC para obter o composto do título (sólido marrom, 21,3 mg, 42 %).

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,29 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 8,11 (1 H, s), 8,00 (1 H, s), 7,57 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,40 (1 H, s), 5,50 (1 H, s), 3,95 (3 H, s), 2,54 (1 H, s), 1,79 (6 H, s), 1,49 (6 H, s).

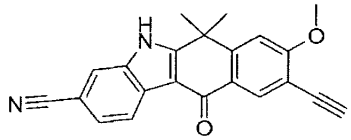
LCMS: m/z 399 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,10 min (condição de análise S)

[Exemplo 242]

Composto E4-2-2

9-Ethinil-8-metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



9-(3-Hidróxi-3-metil-but-1-inil)-8-metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila (Composto E4-2-1, 21,3 mg, 0,05 mmol) e hidreto de sódio (3,2 mg, 1,5 eq.) foram dissolvidos em THF, e a

mistura foi agitada durante a noite a 50°C. Água foi adicionada à solução reacional e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por HPLC para obter o composto do título (sólido marrom, 9,6 mg, 31%).

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,26 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,16 (1 H, s), 7,97 (1 H, s), 7,53 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,41 (1 H, s), 4,32 (1 H, s), 4,00 (3 H, s), 1,79 (6 H, s).

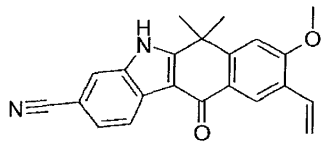
LCMS: m/z 341 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,27 min (condição de análise S)

[Exemplo 243]

Composto E4-3

8-Metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-9-vinil-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



9-Bromo-8-metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila (Composto E3-1-1, 50 mg, 0,13 mmol), complexo de diclorometano de dicloreto de [1,1'-bis (difenilfosfino)ferrocene]paládio (II) (1 : 1) (10,3 mg, 0,1 eq.), TEA (53 µl, 3 eq.) e viniltrifluoroborato de potássio (51 mg, 3 eq.) foram dissolvidos em n-propanol e a mistura foi agitada a 60°C durante 5 dias. A solução reacional foi adicionada à água e em seguida extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter o composto do título (pó marrom, 25 mg, 19%).

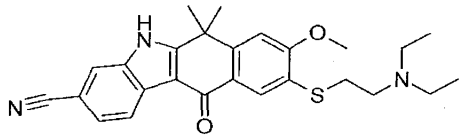
LCMS: m/z 343 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,55 min (condição de análise S)

[Exemplo 244]

Composto E4-4

9-(2-Dietilamino-etilsulfanil)-8-metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-17, o composto do título foi preparado de composto E3-1-1.

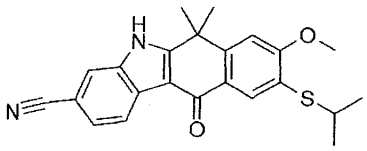
LCMS: m/z 448 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,05 min (condição de análise U)

[Exemplo 245]

Composto E4-5

9-Isopropilsulfanil-8-metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-17, o composto do título foi preparado de composto E3-1-1 e sal de sódio de propano-2-tiol.

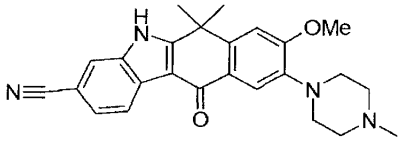
LCMS: m/z 391 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,98 min (condição de análise U)

[Exemplo 246]

Composto E4-6

8-Metóxi-6,6-dimetil-9-(4-metilpiperazin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-10, o composto do título foi preparado de composto E3-1-1 e 1-metilpiperazina.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,25 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,93 (1 H, s), 7,65 (1 H, s), 7,50 (1 H, d, J = 6,8 Hz), 7,25 (1 H, s), 3,93 (3 H, s), 3,02 (4 H, br), 2,22 (3 H, s), 1,73 (6 H, s).

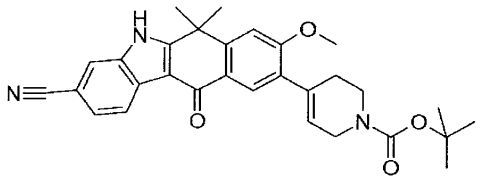
LCMS: m/z 415 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,80 min (condição de análise U)

[Exemplo 247]

Composto E4-7-1

terc-butil éster de ácido 4-(3-ciano-8-metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-9-il)-3,6-di-hidro-2H-piridina-1-carboxílico



À 9-bromo-8-metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila (Composto E3-1-1, 300 mg, 0,759 mmol), terc-butil éster de ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-di-hidro-2H-piridina-1-carboxílico (282 mg, 0,911 mmol, 1,2 eq.), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (26,6 mg, 0,0379 mmol, 0,05 eq.) e carbonato de sódio (241 mg, 2,28 mmol, 3,0 eq.), DME (5 ml) e água (1 ml) foram adicionados. A mistura foi submetida a pressão reduzida sob tratamento por ultrasonicação, seguido por inundamento com gás de nitrogênio. Este procedimento foi repetido cinco vezes e em seguida desgaseificado. A mistura foi agitada a 80°C durante 80 min sob atmosfera de nitrogênio. $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (26,6 mg, 0,0379 mmol, 0,05 eq.) foi adicionado e a mistura foi também agitada a 80°C durante 20 minutos. Em seguida, a mistura foi resfriada para temperatura ambiente, e adicionada com água e acetato de etila. As matérias insolúveis foram filtradas através de celita. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração, seguida por concentração sob pressão reduzida para obter o composto do título como um produto bruto (pó cinza).

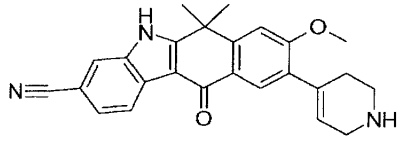
LCMS: m/z 498 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,85 min (condição de análise S)

[Exemplo 248]

Composto E4-7-2

8-Metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-9-(1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A8-1, o composto do título foi preparado de composto B4-4-1.

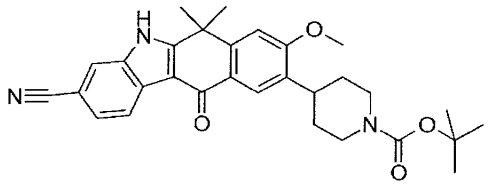
LCMS: m/z 368 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,27 min (condição de análise S)

[Exemplo 249]

Composto E4-8-1

terc-butil éster de ácido 4-(3-ciano-8-metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-9-il)-piperidina-1-carboxílico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-13-1, o composto do título foi preparado de composto B4-7-1.

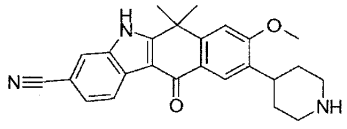
LCMS: m/z 500 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 4,18 min (condição de análise W)

[Exemplo 250]

Composto E4-8-2

8-Metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-9-piperidin-4-il-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A8-1, o composto do título foi preparado de composto B4-8-1.

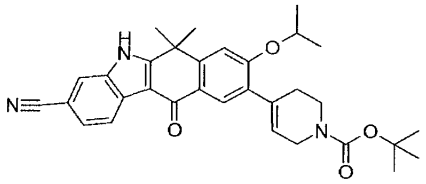
LCMS: m/z 400 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,35 min (condição de análise S)

[Exemplo 251]

Composto E4-9-1

terc-butil éster de ácido 4-(3-ciano-8-isopropóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-9-il)-3,6-di-hidro-2H-piridina-1-carboxílico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto E4-7-1, o composto do título foi preparado de composto E3-3.

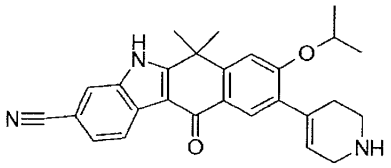
LCMS: m/z 526 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,13 min (condição de análise S)

[Exemplo 252]

Composto E4-9-2

8-Isopropóxi-6,6-dimetil-11-oxo-9-(1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A8-1, o composto do título foi preparado de composto E4-9-1.

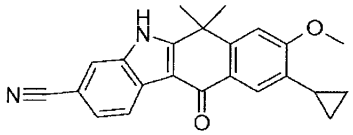
LCMS: m/z 426 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,40 min (condição de análise S)

[Exemplo 253]

Composto E4-10

9-Ciclopropil-8-metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto E4-7-1, o composto do título foi preparado de composto E3-1-1 e ciclopropiltrifluoroborato de potássio.

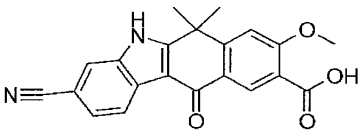
LCMS: m/z 357 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,62 min (condição de análise S)

[Exemplo 254]

Composto E4-11

ácido 3-ciano-8-metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-9-carboxílico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-28, o composto do título foi preparado de composto E3-1-1.

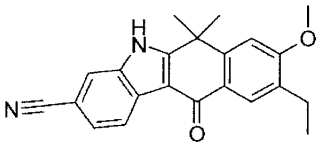
LCMS: m/z 361 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,68 min (condição de análise S)

[Exemplo 255]

Composto E5-1

9-Etil-8-metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



A suspensão de acetato de etila de 8-metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-9-vinil-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila (Composto E4-3, 25 mg, 0,07 mmol) e carbono sobre paládio (25 mg) foram agitados em temperatura ambiente durante 1 h sob atmosfera de hidrogênio. A solução reacional foi filtrada através de celita. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e os resíduos resultantes foram purificados por cromatografia líquida de

alto desempenho para obter o composto do título (sólido branco, 3,2 mg, 13%).

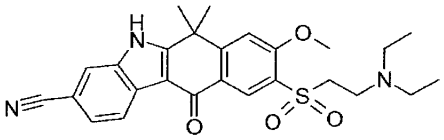
LCMS: m/z 345 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,62 min (condição de análise S)

[Exemplo 256]

Composto E5-2

9-(2-Dietilamino-etanossulfonil)-8-metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-8, o composto do título foi preparado de composto E4-4.

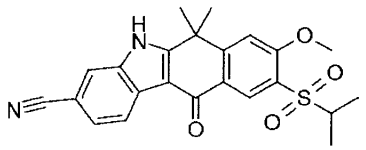
LCMS: m/z 480 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,97 min (condição de análise U)

[Exemplo 257]

Composto E5-3

8-Metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-9-(propano-2-sulfonil)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-8, o composto do título foi preparado de composto E4-5.

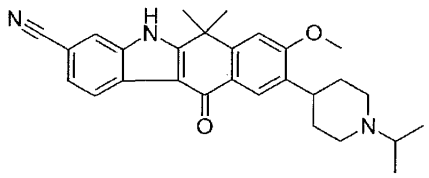
LCMS: m/z 423 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,40 min (condição de análise U)

[Exemplo 258]

Composto E5-4

9-(1-Isopropil-piperidin-4-il)-8-metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-32, o composto do título foi preparado de composto E4-8-2 e acetona.

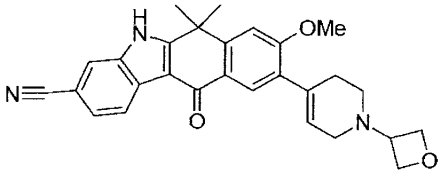
LCMS: m/z 442 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,48 min (condição de análise S)

[Exemplo 259]

Composto E5-5

8-Metóxi-6,6-dimetil-9-(1-oxetan-3-il-1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-32, o composto do título foi preparado de composto E4-7-2 e oxetan-3-ona.

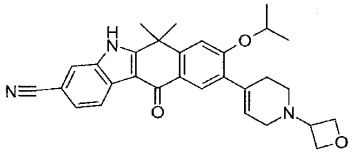
LCMS: m/z 454 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,32 min (condição de análise S)

[Exemplo 260]

Composto E5-6

8-Isopropóxi-6,6-dimetil-9-(1-oxetan-3-il-1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-32, o composto do título foi preparado de composto E4-9-2 e oxetan-3-ona.

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,71 (1 H, s), 8,31 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,99 (1 H, s), 7,94 (1 H, s), 7,58 (1 H, d, J = 7. 6 Hz), 7,33 (1 H, s), 5,84 (1,0 H, m), 4,95 (1 H, m), 4,56 (4 H, dt, J = 17,4, 6,3 Hz), 3,56 (1 H, m), 3,01 (2 H, br), 1,78 (6 H, s), 1,34 (6 H, d, J = 5,9 Hz).

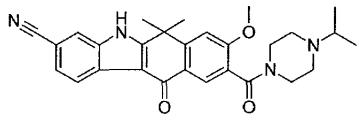
LCMS: m/z 482 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,43 min (condição de análise S)

[Exemplo 261]

Composto E5-7

9-(4-Isopropil-piperazin-1-carbonil)-8-metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-15, o composto do título foi preparado de composto E4-11 e 1-isopropilpiperazina.

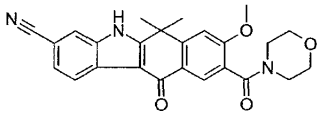
LCMS: m/z 471 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,18 min (condição de análise S)

[Exemplo 262]

Composto E5-8

8-Metóxi-6,6-dimetil-9-(morfolina-4-carbonil)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-15, o composto do título foi preparado de composto E4-11 e morfolina.

LCMS: m/z 430 $[M+H]^+$

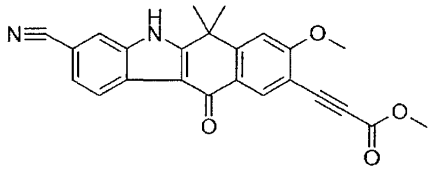
Tempo de retenção de HPLC: 1,68 min (condição de análise S)

[Exemplo 263]

Composto E6-1

metil éster de ácido (3-ciano-8-metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-

hidro-5H-benzo[b]carbazol-9-il)-propiônico



À mistura de 9-etinil-8-metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila (Composto E4-2, 27 mg, 0,079 mmol), cloreto de paládio (II) (2,0 mg, 0,14 eq.), cloreto de cobre (II) (25,0 mg, 2,2 eq.), e acetato de sódio (14,1 mg, 2,13 eq.), metanol (1,5 mL) foi adicionado, e em seguida a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 dias sob atmosfera de monóxido de carbono. A mistura foi extraída com água e acetato de etila e as matérias insolúveis foram filtrados. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de magnésio. Os resíduos obtidos após filtração e concentração sob pressão reduzida foram lavados com diclorometano para obter o composto do título (13,9 mg, 44%).

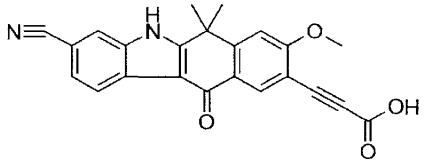
LCMS: m/z 399 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,81 min (condição de análise F)

[Exemplo 264]

Composto E6-2

ácido (3-ciano-8-metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-9-il)-propinoico



Metil éster de ácido (3-ciano-8-metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-9-il)-propinoico (Composto E6-1, 15,2 mg, 0,038 mmol) foi dissolvido em um solvente de mistura de metanol (1,5 mL) e THF (0,5 mL), adicionado com solução aquosa a 2 N de hidróxido de potássio (5 gotas), e em seguida agitado em temperatura ambiente durante a noite. Ácido clorídrico a 0,5 N foi adicionado à solução reacional, que foi em seguida extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de magnésio. Os sólidos obtidos após filtração e concen-

tração sob pressão reduzida foram lavados com diclorometano e purificados por HPLC para obter o composto do título (sólido branco, 9,6 mg, 66%).

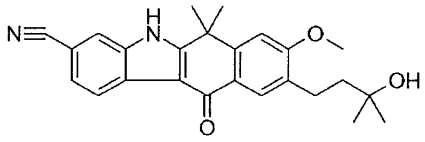
LCMS: m/z 385 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,35 min (condição de análise F)

[Exemplo 265]

Composto E6-3

9-(3-Hidróxi-3-metil-butil)-8-metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



9-(3-Hidróxi-3-metil-but-1-inil)-8-metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila (Composto E4-2-1, 21,0 mg, 0,0527 mmol) foi dissolvido em etanol (15 mL) e N,N-dimetilacetamida (2 mL), adicionado com 10% de Pd/C (6,7 mg), e em seguida agitado em temperatura ambiente durante a noite sob atmosfera de hidrogênio. A solução reacional foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Os resíduos resultantes foram diluídos com acetato de etila, lavados com salmoura, secados sobre sulfato de magnésio, filtrados, e concentrados sob pressão reduzida. O sólido resultante foi lavado com diclorometano para obter o composto do título (pó amarelo, 16,9 mg, 80 %).

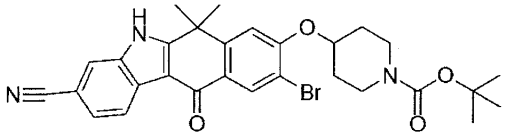
LCMS: m/z 403 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 5,39 min (condição de análise H)

[Exemplo 266]

Composto F1-1

terc-butil éster de ácido 4-(9-bromo-3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilóxi)-piperidina-1-carboxílico



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A7-17, o composto do título foi preparado de composto E3-2 e

terc-butil éster de ácido 4-trifluorometanossulfoniloxi-piperidina-1-carboxílico.

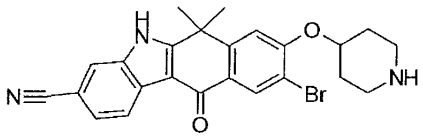
LCMS: m/z 564, 566 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,30 min (condição de análise S)

[Exemplo 267]

Composto F1-2

9-Bromo-6,6-dimetil-11-oxo-8-(piperidin-4-iloxi)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A8-1, o composto do título foi preparado de composto F1-1.

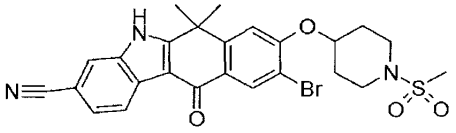
LCMS: m/z 464, 466 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,52 min (condição de análise S)

[Exemplo 268]

Composto F1-3

9-Bromo-8-(1-metanossulfonil-piperidin-4-iloxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A9-1, o composto do título foi preparado de composto F1-2 e cloreto de metanossulfonila.

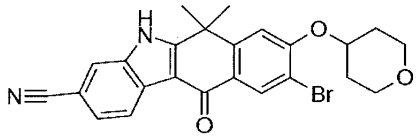
LCMS: m/z 542, 544 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,57 min (condição de análise S)

[Exemplo 269]

Composto F1-4

9-Bromo-6,6-dimetil-11-oxo-8-(tetra-hidro-piran-4-iloxi)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-1, o composto do título foi preparado de composto E3-2 e tetra-hidropiran-4-ol.

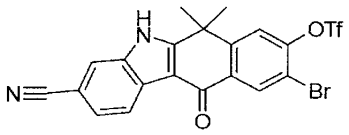
LCMS: m/z 465, 467 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,70 min (condição de análise S)

[Exemplo 270]

Composto F2

9-bromo-3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il éster de ácido trifluoro-metanossulfônico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B1, o composto do título foi preparado de composto E3-2.

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,99 (1 H, s), 8,51 (1 H, s), 8,31 (1 H, dd, J = 8,2, 0,7 Hz), 8,17 (1 H, s), 8,07 (1 H, s), 7,67 (1 H, dd, J = 8,2, 1,4 Hz), 1,81 (6 H, s).

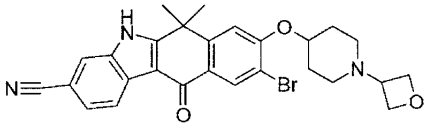
LCMS: m/z 513, 515 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,13 min (condição de análise S)

[Exemplo 271]

Composto F3-1

9-Bromo-6,6-dimetil-8-(1-oxetan-3-il-piperidin-4-ilóxi)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-32, o composto do título foi preparado de composto F1-2 e oxetan-3-ona.

^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,29 (1 H, d, 8 Hz), 8,29 (1 H, s), 8,01(1 H, s), 7,60 (1 H, d, 8 Hz), 7,55 (1 H, s), 5,00-4,95 (1 H, m), 4,55 (2 H, dd, 8,8 Hz), 4,44 (2 H, dd, 8,8 Hz), 2,52-2,46 (1 H, m), 2,33-2,29 (2 H, m), 1,96-1,94 (2 H, m), 1,79 (8 H, br. s)

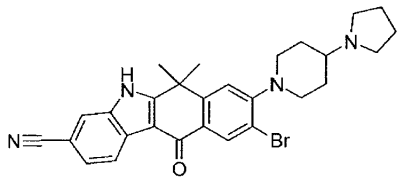
LCMS: m/z 519, 521 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,78 min (condição de análise W)

[Exemplo 272]

Composto F3-2

9-Bromo-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto do título foi preparado de composto F2 e 4-pirrolidin-1-il-piperidina.

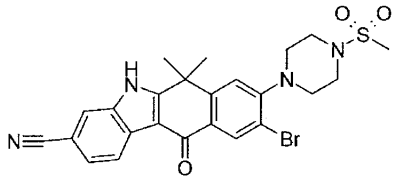
LCMS: m/z 517, 519 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,70 min (condição de análise S)

[Exemplo 273]

Composto F3-3

9-Bromo-8-(4-metanossulfonil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto do título foi preparado de composto F2 e 1-metanossulfonilpiperazina.

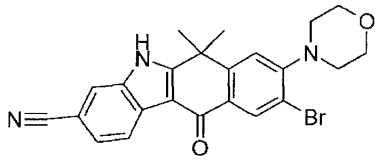
LCMS: m/z 527, 529 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,48 min (condição de análise S)

[Exemplo 274]

Composto F3-4

9-Bromo-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto do título foi preparado de composto F2 e morfolina.

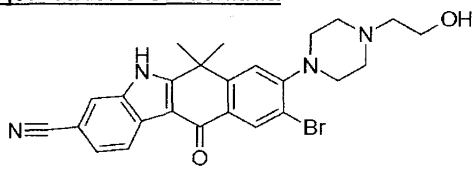
LCMS: m/z 450, 452 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,65 min (condição de análise S)

[Exemplo 275]

Composto F3-5

9-Bromo-8-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto do título foi preparado de composto F2 e 2-piperazin-1-il etanol.

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,26 (2,0 H, s+d), 7,97 (1 H, s), 7,54 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 7,43 (1 H, s), 4,45 (1 H, t, J = 5,4 Hz), 3,55 (2 H, q, J = 5,8 Hz), 3,17 (4 H, br), 2,66 (2 H, br), 1,76 (6 H, s).

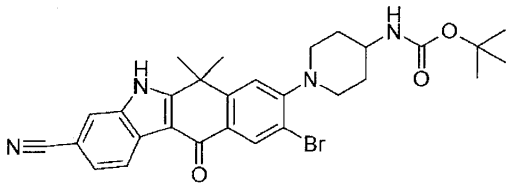
LCMS: m/z 493, 495 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,43 min (condição de análise S)

[Exemplo 276]

Composto F3-6-1

terc-butil éster de ácido [1-(9-bromo-3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperidin-4-il]-carbâmico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto do título foi preparado de composto F2 e terc-butil éster de ácido piperidin-4-il-carbâmico.

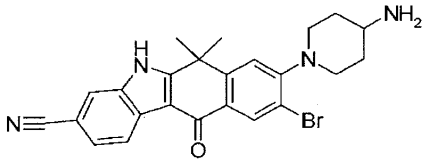
LCMS: m/z 563, 565 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,05 min (condição de análise S)

[Exemplo 277]

Composto F3-6-2

8-(4-Amino-piperidin-1-il)-9-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A8-1, o composto do título foi preparado de composto F3-6-1.

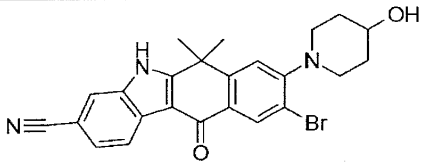
LCMS: m/z 463, 465 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,47 min (condição de análise S)

[Exemplo 278]

Composto F3-7

9-Bromo-8-(4-hidróxi-piperidin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto do título foi preparado de composto F2 e piperidin-4-ol.

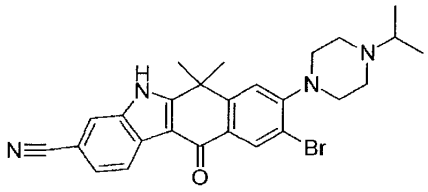
LCMS: m/z 464, 466 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,25 min (condição de análise S)

[Exemplo 279]

Composto F3-8

9-Bromo-8-(4-isopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto do título foi preparado de composto F2 e 1-isopropilpiperazina.

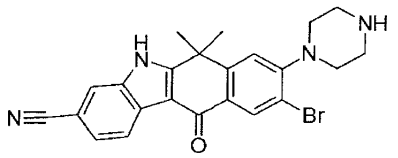
LCMS: m/z 491, 493 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,58 min (condição de análise S)

[Exemplo 280]

Composto F3-9

9-Bromo-6,6-dimetil-11-oxo-8-piperazin-1-il-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto do título foi preparado de composto F2 e piperazina.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ : 8,30-8,24 (2 H, m), 8,00 (1 H, s), 7,63-7,58 (1 H, m), 7,37 (1 H, s), 3,10-3,01 (4 H, m), 2,91-2,85 (4 H, m), 1,76 (6 H, s)

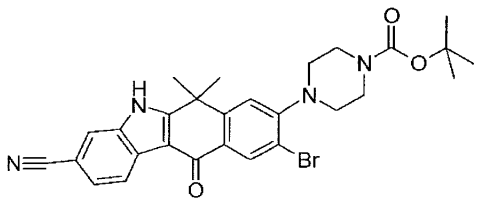
LCMS: m/z 449, 451 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,45 min (condição de análise S)

[Exemplo 281]

Composto F3-10

terc-butil éster de ácido 4-(9-bromo-3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperazina-1-carboxílico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto do título foi preparado de composto F2 e terc-butil éster de ácido piperazina-1-carboxílico.

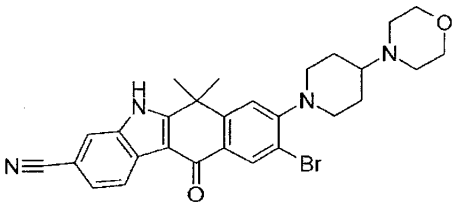
LCMS: m/z 549, 551 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 4,61 min (condição de análise W)

[Exemplo 282]

Composto F3-11

9-Bromo-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto do título foi preparado de composto F2 e 4-piperidin-4-ilmorfolina.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ : 8,30-8,24 (2 H, m), 8,00 (1 H, s), 7,59 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,42 (1 H, s), 3,66-3,45 (6 H, m), 2,80 (2 H, t, J = 11,1 Hz), 2,38-2,28 (1 H, m), 1,96-1,87 (2 H, m), 1,75 (6 H, s), 1,66-1,56 (2 H, m)

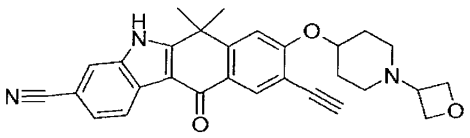
LCMS: m/z 533, 535 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,53 min (condição de análise S)

[Exemplo 283]

Composto F4-1-1

9-Etinil-6,6-dimetil-8-(1-oxetan-3-il-piperidin-4-ilóxi)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto F5-43, o composto do título foi preparado de composto F3-1.

^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,30 (1 H, d, 8 Hz), 8,17 (1 H, s), 8,01 (1 H, s), 7,60 (1 H, d, 8 Hz), 7,50 (1 H, s), 4,87-4,83 (1 H, m), 4,55 (2 H, dd, 4,4 Hz), 4,45 (2 H, dd, 4,4 Hz), 3,44 (1 H, ddd, 4, 4, 4 Hz), 2,33-2,24 (2 H, m), 1,99-1,91 (2 H, m), 1,78 (8 H, br. s)

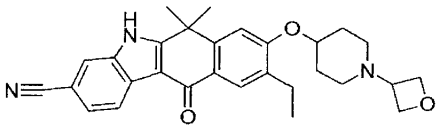
LCMS: m/z 466 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,67 min (condição de análise W)

[Exemplo 284]

Composto F4-1-2

9-Etil-6,6-dimetil-8-(1-oxetan-3-il-piperidin-4-ilóxi)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-13-1, o composto do título foi preparado de composto F4-1-1.

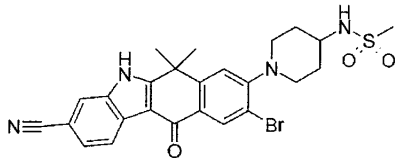
LCMS: m/z 470 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,74 min (condição de análise W)

[Exemplo 285]

Composto F4-2

N-[1-(9-Bromo-3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperidin-4-il]-metanossulfonamida



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A9-1, o composto do título foi preparado de composto F3-6-2 e cloreto de metanossulfonila.

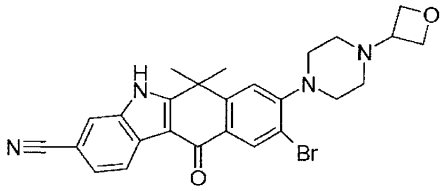
LCMS: m/z 541, 543 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,37 min (condição de análise S)

[Exemplo 286]

Composto F4-3

9-Bromo-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-32, o composto do título foi preparado de composto F3-9 e 1-oxetan-3-ona.

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,83 (1 H, br. s), 8,31-8,32 (1 H, m), 8,27-8,29 (1 H, m), 8,01-8,04 (1 H, m), 7,59-7,64 (1 H, m), 7,48 (1 H, s), 4,59 (2 H, dd, J = 6,3, 6,3 Hz), 4,48 (2 H, dd, J = 6,3, 6,3 Hz), 3,52 (1 H, t, J = 6,3 Hz), 3,12-3,25 (4 H, m), 2,44-2,54 (4 H, m), 1,78 (6 H, s).

LCMS: m/z 505, 507 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,45 min (condição de análise S)

Sal de ácido clorídrico de composto F4-3

9-Bromo-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila foi adicionado com DMSO e ácido clorídrico a 6 N (1,05 eq.) e dissolvido nisto. Após secagem por congelamento, a cristalização foi realizada usando etanol compreendendo 25 % de água para obter sal de ácido monoclorídrico de 9-bromo-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila.

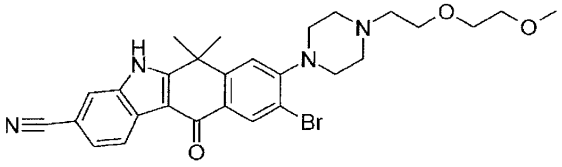
^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,91 (1 H, br.s), 11,70 (1 H, br. s), 8,32-8,29 (2 H, m), 8,04 (1 H, s), 7,64-7,62 (1 H, m), 7,52 (1 H, s), 4,89-4,62 (4 H, br. m), 3,66-3,39 (1 H, m), 3,31-3,05 (8 H, br. m), 1,81 (6 H, s)

LCMS: m/z 505, 507 $[M+H]^+$

[Exemplo 287]

Composto F4-4

9-Bromo-8-{4-[2-(2-metóxi-etóxi)-etil]-piperazin-1-il}-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-17, o composto do título foi preparado de composto F3-9 e 1-bromo-2-(2-metoxietóxi)etano.

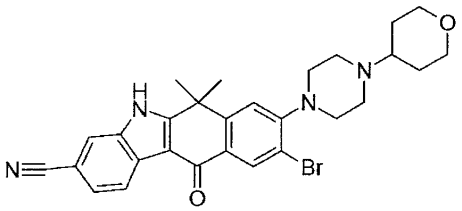
LCMS: m/z 551, 553 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,80 min (condição de análise W)

[Exemplo 288]

Composto F4-5

9-Bromo-6,6-dimetil-11-oxo-8-[4-(tetra-hidro-piran-4-il)-piperazin-1-il]-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-32, o composto do título foi preparado de composto F3-9 e tetra-hidropiran-4-ona.

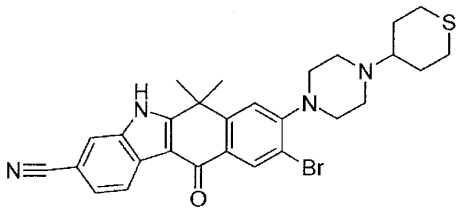
LCMS: m/z 533, 535 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,67 min (condição de análise W)

[Exemplo 289]

Composto F4-6

9-Bromo-6,6-dimetil-11-oxo-8-[4-(tetra-hidro-tiopiran-4-il)-piperazin-1-il]-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-32, o composto do título foi preparado de composto F3-9 e tetra-hidrotiopiran-4-ona.

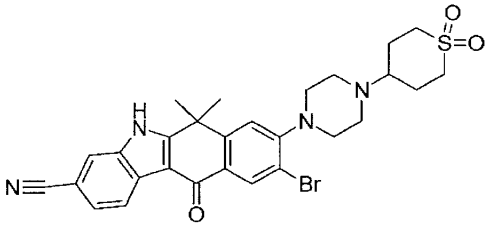
LCMS: m/z 549, 551 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,86 min (condição de análise W)

[Exemplo 290]

Composto F4-7

9-Bromo-8-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ6-tiopiran-4-il)-piperazin-1-il]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-8, o composto do título foi preparado de composto F4-6.

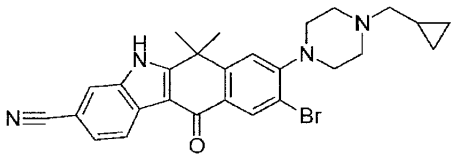
LCMS: m/z 581, 583 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,66 min (condição de análise W)

[Exemplo 291]

Composto F4-8

9-Bromo-8-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-17, o composto do título foi preparado de composto F3-9 e bromo-

metilciclopropano.

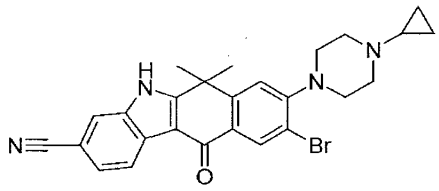
LCMS: m/z 503, 505 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,81 min (condição de análise W)

[Exemplo 292]

Composto F4-9

9-Bromo-8-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-32, o composto do título foi preparado de composto F3-9 e (1-etóxi-ciclopropóxi)-trimetil-silano.

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,22-8,30 (2 H, m), 8,00 (1 H, s), 7,56 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,43 (1 H, s), 3,30 (1 H, d, J = 5,8 Hz), 3,11 (4 H, s), 2,75 (4 H, s), 1,75 (6H, s), 0,47 (2 H, d, J = 5,8 Hz), 0,34 (2H, d, J = 5,8 Hz)

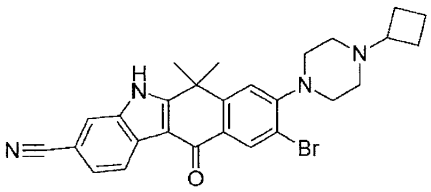
LCMS: m/z 489, 491 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,68 min (condição de análise S)

[Exemplo 293]

Composto F4-10

9-Bromo-8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-32, o composto do título foi preparado de composto F3-9 e ciclobutanona.

^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,23-8,29 (2 H, m), 8,00 (1 H,

s), 7,55 (1 H, d, 7,9 Hz), 7,45 (1 H, s), 4,04-4,15 (1 H, m), 3,10-3,20 (4 H, m), 2,39-2,48 (4 H, m), 1,97-2,06 (2 H, m), 1,78-1,88 (2 H, m), 1,77 (6 H, s), 1,61-1,72 (2 H, m)

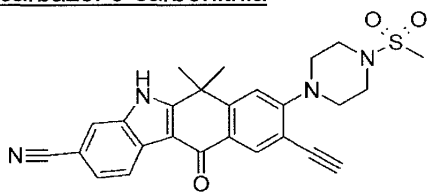
LCMS: m/z 503, 505 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,78 min (condição de análise W)

[Exemplo 294]

Composto F5-1

9-Etinil-8-(4-metanossulfonil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto F5-43, o composto do título foi preparado de composto F3-3.

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,78 (1 H, s), 8,31 (1 H, dd, J = 8,1, 0,7 Hz), 8,19 (1 H, s), 8,02 (1 H, dd, J = 1,4, 0,7 Hz), 7,61 (1 H, dd, J = 8,2, 1,4 Hz), 7,33 (1 H, s), 4,55 (1 H, s), 3,43 (4 H, br), 2,98 (3 H, s), 1,79 (6 H, s).

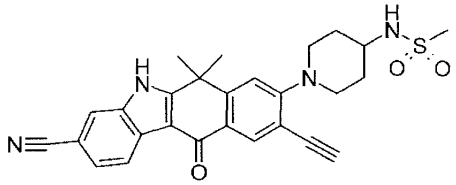
LCMS: m/z 473 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,27 min (condição de análise S)

[Exemplo 295]

Composto F5-2

N-[1-(3-ciano-9-etinil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperidin-4-il]-metanossulfonamida



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto F5-43, o composto do título foi preparado de composto F4-2.

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,98 (1 H, s), 8,30 (1 H, d, J

= 8,1 Hz), 8,15 (1 H, s), 8,02 (1 H, s), 7,61 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,23 (2 H, s+d), 4,55 (1 H, s), 3,79 (2 H, brd), 2,95 (4 H, br), 1,96 (2 H, brd), 1,78 (3 H, s), 1,65 (2 H, brd).

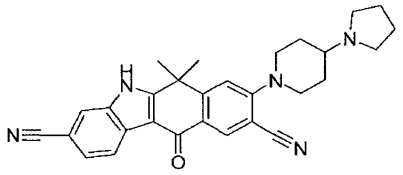
LCMS: m/z 487 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,15 min (condição de análise S)

[Exemplo 296]

Composto F5-3

6,6-Dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3,9-dicarbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A5-2, o composto alvo foi preparado de composto F3-2.

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,33 (1 H, d, J = 1,3 Hz), 8,27 (1 H, dd, J = 7,7, 1,3 Hz), 8,00 (1 H, s), 7,57 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 7,40 (1 H, s), 3,74 (2 H, m), 3,19-3,33 (1 H, m), 2,98-3,12 (2 H, m), 2,35-2,62 (2 H, m), 2,11-2,29 (2 H, m), 1,89-2,06 (2 H, m), 1,78 (6 H, s), 1,54-1,70 (6 H, m).

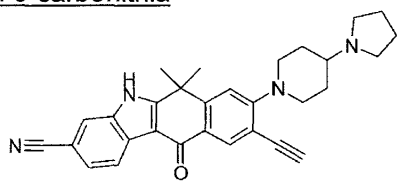
LCMS: m/z 464 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,55 min (condição de análise S)

[Exemplo 297]

Composto F5-4

9-Etinil-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto E4-2-1 e o composto E4-2-2, o composto do título foi preparado de composto F3-2.

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,29 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,14

(1 H, s), 8,00 (1 H, s), 7,58 (1 H, dd, J = 8,1, 1,3 Hz), 7,24 (1H, s), 4,50 (1 H, s), 3,70-3,83 (2 H, m), 3,34-3,48 (1 H, m), 2,83-2,98 (2 H, m), 2,45-2,58 (2 H, m), 2,10-2,23 (2 H, m), 1,90-2,03 (2 H, m), 1,76 (6 H, s), 1,51-1,74 (6 H, m).

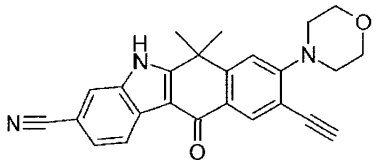
LCMS: m/z 463 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,60 min (condição de análise S)

[Exemplo 298]

Composto F5-5

9-Etinil-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto E4-2-1 e o composto E4-2-2, o composto do título foi preparado de composto F3-4.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,82 (1 H, s), 8,31 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 8,18 (1 H, s), 8,02 (1 H, s), 7,61 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,28 (1 H, s), 4,53 (1 H, s), 3,80 (4 H, s), 3,36 (4 H, s), 1,79 (6 H, s).

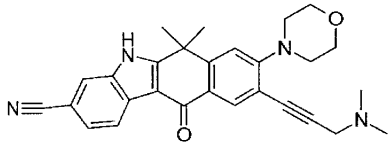
LCMS: m/z 396 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,32 min (condição de análise S)

[Exemplo 299]

Composto F5-6

9-(3-Dimetilamino-prop-1-inil)-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto E4-2-1, o composto do título foi preparado de composto F3-4 e 3-dimetilaminopropina.

^{1}H-RMN(270 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,52 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 8,47 (1

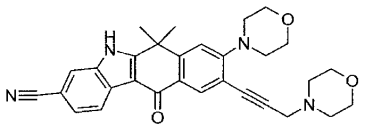
H, s), 7,76 (1 H, s), 7,56 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,03 (1 H, s), 3,92 (4 H, m), 3,55 (2 H, s), 3,39 (4 H, m), 2,37 (6H, s), 1,83 (6 H, s)

LCMS: m/z 453 $[M+H]^+$

[Exemplo 300]

Composto F5-7

6,6-Dimetil-8-morfolin-4-il-9-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



À 9-bromo-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila (Composto F3-4, 30 mg, 0,067 mmol), 3-bromopropina (0,01 ml, 0,13 mmol), morfolina (0,029 ml, 0,33 mmol), X-Phos (4,8 mg, 15% mol), $PdCl_2(CH_3CN)_2$ (0,9 mg, 5% mol) e carbonato de césio (87 mg, 0,27 mmol), acetonitrila (2 ml) foi adicionada e a mistura foi agitada a 80°C durante 2 horas. A solução reacional foi adicionada à água, e em seguida extraída com diclorometano. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol) para obter o composto alvo (sólido marrom pálido, 18 mg, 64%).

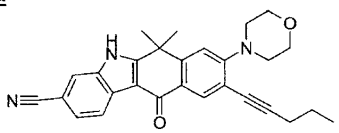
^{1}H-RMN(270 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,29 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 8,14 (1 H, s), 8,00 (1 H, s), 7,59 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,27 (1 H, s), 3,79 (4 H, m), 3,64 (4 H, m), 3,61 (2 H, s), 3,33 (4 H, m), 2,56 (4 H, m), 1,77 (6 H, s)

LCMS: m/z 495 $[M+H]^+$

[Exemplo 301]

Composto F5-8

6,6-Dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-9-pent-1-inil-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do com-

posto E4-2-1, o composto do título foi preparado de composto F3-4 e 1-pentina.

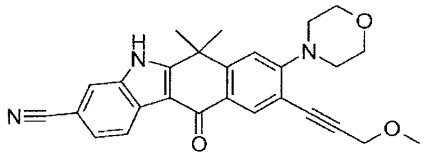
LCMS: m/z 438 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,88 min (condição de análise S)

[Exemplo 302]

Composto F5-9

9-(3-Metóxi-prop-1-inil)-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto E4-2-1, o composto do título foi preparado de composto F3-4 e 3-metoxipropina.

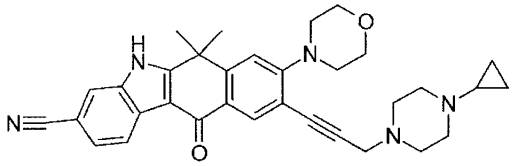
^{1}H-RMN(270 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,30 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 8,15 (1 H, s), 8,01 (1 H, s), 7,60 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,28 (1 H, s), 4,41 (2 H, s), 3,79 (4 H, m), 3,37 (3 H, s), 3,34 (4 H, m), 1,78 (6 H, s)

LCMS: m/z 440 $[M+H]^+$

[Exemplo 303]

Composto F5-10

9-[3-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-prop-1-inil]-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto F5-7, o composto do título foi preparado de composto F3-4 e 3-bromopropina e 4-ciclopropilpiperazina.

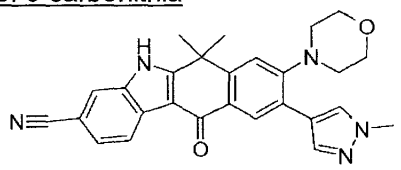
LCMS: m/z 534 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,40 min (condição de análise S)

[Exemplo 304]

Composto F5-11

6,6-Dimetil-9-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto E4-7-1, o composto do título foi preparado de composto F3-4 e 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,29 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 8,22 (1 H, s), 8,09 (1 H, s), 7,99 (1 H, s), 7,95 (1 H, s), 7,56-7,61 (1 H, m), 7,36 (1 H, s), 3,90 (3 H, s), 3,73 (4 H, s), 2,95 (4 H, s), 1,77 (6 H, s).

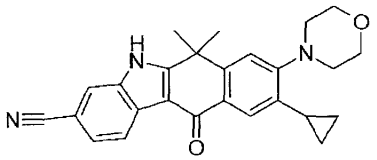
LCMS: m/z 452 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,18 min (condição de análise U)

[Exemplo 305]

Composto F5-12

9-Ciclopropil-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto E4-7-1, o composto do título foi preparado de composto F3-4 e ciclopropiltrifluoroborato de potássio.

^{1}H-RMN(270 MHz, CD_3OD+$CDCl_3$) δ : 8,45 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,83 (2 H, m), 7,54 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,20 (1 H, s), 3,96 (4 H, m), 3,24 (4 H, m), 2,25 (1 H, m), 1,80 (6 H, s), 1,09 (2 H, m), 0,93 (2 H, m)

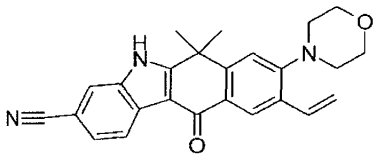
LCMS: m/z 412 $[M+H]^+$

[Exemplo 306]

Composto F5-13

6,6-Dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-9-vinil-6,11-di-hidro-5H-

benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-24, o composto do título foi preparado de composto F3-4 e viniltrifluoroborato de potássio.

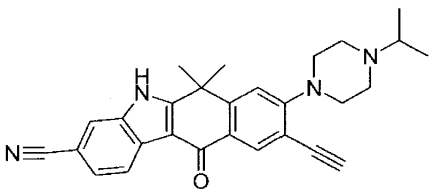
LCMS: m/z 398 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,67 min (condição de análise U)

[Exemplo 307]

Composto F5-14

9-Etinil-8-(4-isopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto F5-43, o composto do título foi preparado de composto F3-8.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,73 (1 H, s), 8,31 (1 H, d, J = 9,1 Hz), 8,16 (1 H, d, J = 1. 2 Hz), 8,00 (1 H, s), 7,60 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,25 (1 H, s), 4,50 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 2,72 (1 H, m), 2,65 (4 H, s), 1,78 (6 H, s), 1,04 (6 H, d, J = 5,5 Hz).

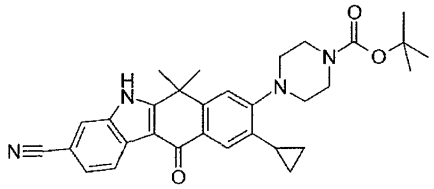
LCMS: m/z 437 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,48 min (condição de análise S)

[Exemplo 308]

Composto F5-15-1

terc-butil éster de ácido 4-(3-ciano-9-ciclopropil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperazina-1-carboxílico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto E4-7-1, o composto do título foi preparado de composto F3-10 e ciclopropiltrifluoroborato de potássio.

^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,55 (1 H, s), 8,28-8,25 (1 H, m), 7,98-7,95 (1 H, m), 7,62 (1 H, s), 7,32 (1 H, s), 3,56-3,53 (4 h, m), 3,09-3,07 (4 H, m), 2,22-2,18 (1 H, m), 1,73 (6 H, br s), 1,44 (9 H, s), 1,08-1,05 (2 H, m), 0,77-0,76 (2 H, m)

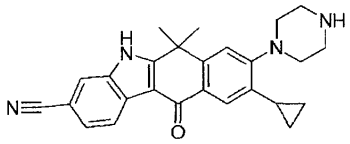
LCMS: m/z 511 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 4,50 min (condição de análise W)

[Exemplo 309]

Composto F5-15-2

9-Ciclopropil-6,6-dimetil-11-oxo-8-piperazin-1-il-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A8-1, o composto do título foi preparado de composto F5-15-1.

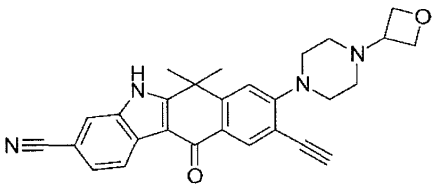
LCMS: m/z 411 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,67 min (condição de análise W)

[Exemplo 310]

Composto F5-16

9-Etinil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto F5-43, o composto do título foi preparado de composto F4-3.

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,77 (1 H, br. s), 8,31 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,16 (1 H, s), 8,02 (1 H, s), 7,61 (1 H, dd, J = 8,2, 1,3 Hz), 7,27 (1 H, s), 4,59 (2 H, dd, J = 6,6, 6,6 Hz), 4,51 (1 H, s), 4,49 (2 H, dd, J = 6,6, 6,6 Hz), 3,51 (1 H, t, J = 6,6 Hz), 3,35-3,43 (4 H, m), 2,43-2,50 (4H, s), 1,78 (6 H, s).

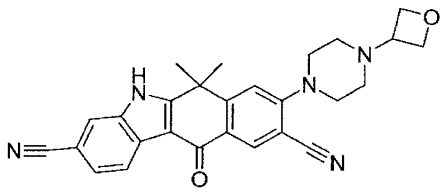
LCMS: m/z 451 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,40 min (condição de análise S)

[Exemplo 311]

Composto F5-17

6,6-Dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3,9-dicarbonitrila



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A5-2, o composto do título foi preparado de composto F4-3.

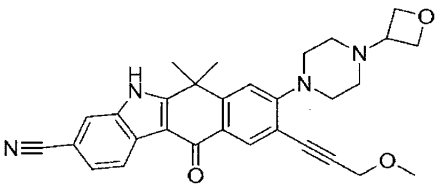
^{1}H-RMN(270 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,84 (1 H, br. s), 8,36 (1 H, s), 8,32-8,29 (1 H, d, 8,08 Hz), 8,04 (1 H, s), 7,65-7,62 (1 H, d, 8,08 Hz), 7,44 (1 H, s), 4,62-4,57 (2 H, m), 4,52-4,47 (2 H, m), 3,81-3,78 (2 H, t, 4,61 Hz), 3,57-3,50 (1 H, m), 3,43 (4 H, m) 2,51 (4 H, m), 1,80 (6 H, s)

LCMS: m/z 452 $[M+H]^+$

[Exemplo 312]

Composto F5-18

9-(3-Metóxi-prop-1-inil)-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto E4-2-1, o composto do título foi preparado de composto F4-3 e 3-metoxipropina.

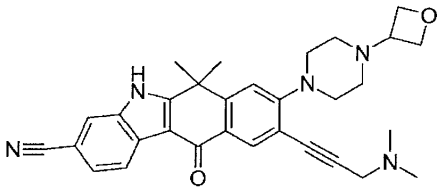
^{1}H-RMN(270 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,77 (1 H, br. s), 8,32-8,29 (1 H, d, 8,08 Hz), 8,13 (1 H, s), 8,01 (1 H, s), 7,62-7,59 (1 H, d, 8,08 Hz), 7,27 (1 H, s), 4,62-4,57 (2 H, m), 4,52-4,47 (2 H, m), 4,39 (2 H, s), 3,53-3,47 (1 H, m), 3,38 (4 H, m), 3,36 (3 H, s), 2,51 (4 H, m), 1,77 (6 H, s)

LCMS: m/z 495 $[M+H]^+$

[Exemplo 313]

Composto F5-19

9-(3-Dimetilamino-prop-1-inil)-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto E4-2-1, o composto do título foi preparado de composto F4-3 e dimetil-prop-2-inilamina.

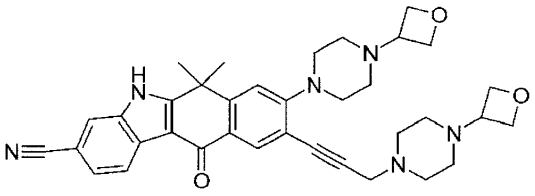
LCMS: m/z 508 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,07 min (condição de análise S)

[Exemplo 314]

Composto F5-20

6,6-Dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-9-[3-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-prop-1-inil]-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto F5-7, o composto do título foi preparado de composto F4-3, 3-

bromopropina e 4-oxetan-3-il-piperazina.

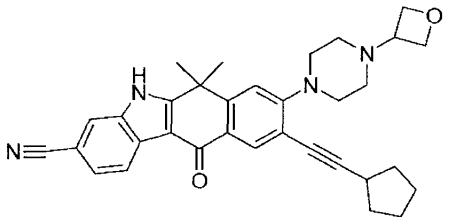
^{1}H-RMN(270 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,30 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 8,12 (1 H, s), 8,00 (1 H, s), 7,59 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,26 (1 H, s), 4,60-4,42 (8 H, m), 3,61 (2 H, s), 3,60-3,30 (6 H, m), 2,60-2,30 (12 H, m), 1,77 (6 H, s)

LCMS: m/z 605 $[M+H]^+$

[Exemplo 315]

Composto F5-21

9-CiclopentilEtinil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-ilpiperazin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto E4-2-1, o composto do título foi preparado de composto F4-3 e ciclopentilacetileno.

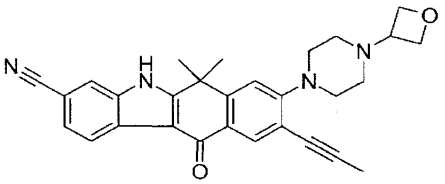
LCMS: m/z 519 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,80 min (condição de análise S)

[Exemplo 316]

Composto F5-22

6,6-Dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-9-prop-1-inil-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto E4-2-1, o composto do título foi preparado de composto F4-3 e propina.

^{1}H-RMN(400 MHz, CD_3OD) δ : 8,37 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,18 (1 H, s), 7,84 (1 H, s), 7,53 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,19 (1 H, s), 4,70-4,77 (2 H,

m), 4,62-4,68 (2 H, m), 3,57-3,63 (1 H, m), 3,38-3,45 (4 H, m), 2,54-2,61 (4 H, m), 2,10 (3 H, s), 1,79 (6 H, s)

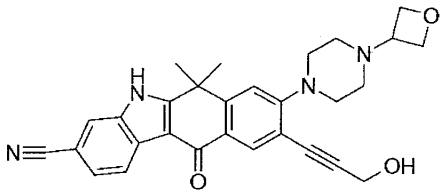
LCMS: m/z 465 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,90 min (condição de análise U)

[Exemplo 317]

Composto F5-23

9-(3-Hidróxi-prop-1-inil)-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto E4-2-1, o complexo de TMS do composto do título foi preparado de composto F4-3 e trimetilprop-2-iniloxisilano. Tratando o complexo de TMS resultante com fluoreto de tetrabutilamônio, o composto do título foi obtido.

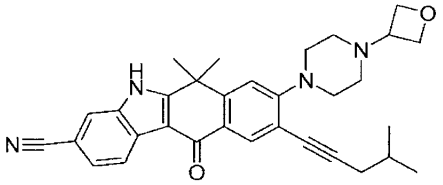
LCMS: m/z 481 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,30 min (condição de análise S)

[Exemplo 318]

Composto F5-24

6,6-Dimetil-9-(4-metil-pent-1-inil)-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto E4-2-1, o composto do título foi preparado de composto F4-3 e 4-metilpent-1-ino.

^{1}H-RMN(270 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,75 (1 H, br. s), 8,32-8,29 (1 H, d, 8,08 Hz), 8,08 (1 H, s), 8,01 (1 H, s), 7,62-7,59 (1 H, m), 7,23 (1 H, s), 4,61-4,57 (2 H, m), 4,51-4,46 (2 H, m), 3,51-3,47 (1 H, m), 3,37 (4 H, m),

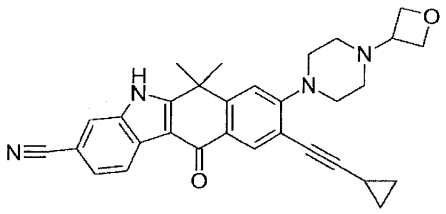
2,46 (4 H, m), 2,41-2,39 (2 H, d, 5,94 Hz), 1,92-1,80 (1 H, m), 1,77 (6 H, s), 1,04 (3 H, s), 1,01 (3 H, s)

LCMS: m/z 507 $[M+H]^+$

[Exemplo 319]

Composto F5-25

9-CiclopropilEtinil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto E4-2-1, o composto do título foi preparado de composto F4-3 e etinilciclopropano.

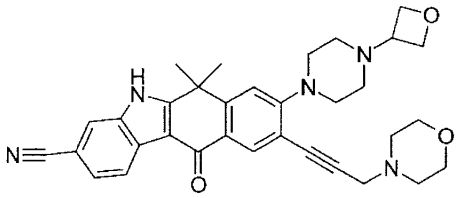
^{1}H-RMN(270 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,74 (1 H, br. s), 8,32-8,29 (1 H, d, 8,08 Hz), 8,05 (1 H, s), 8,00 (1 H, s), 7,62-7,58 (1 H, m), 7,21 (1 H, s), 4,62-4,57 (2 H, m), 4,51-4,47 (2 H, m), 3,53-3,48 (1 H, m), 3,34 (4 H, m), 2,46 (4 H, m), 1,76 (6 H, s), 1,64-1,58 (1 H, m), 0,97-0,89 (2 H, m), 0,76-0,70 (2 H, m)

LCMS: m/z 491 $[M+H]^+$

[Exemplo 320]

Composto F5-26

6,6-Dimetil-9-(3-morfolin-4-il-prop-1-inil)-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto F5-7, o composto do título foi preparado de composto F4-3, 3-bromopropina e morfolina.

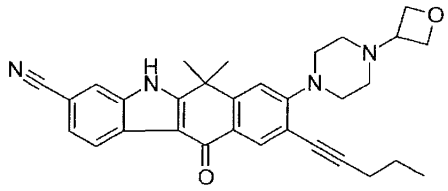
^{1}H-RMN(270 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,29 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 8,13 (1 H, s), 8,02 (1 H, s), 7,59 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,25 (1 H, s), 4,61-4,48 (4 H, m), 3,64-3,32 (11 H, m), 2,60-2,40 (8 H, m), 1,78 (6 H, s)

LCMS: m/z 550 $[M+H]^+$

[Exemplo 321]

Composto F5-27

6,6-Dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-9-pent-1-inil-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto E4-2-1, o composto do título foi preparado de composto F4-3 e 1-pentina.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,72 (1 H, br. s), 8,28 (1 H, d, 8,1 Hz), 8,06 (1 H, s), 7,98 (1 H, s), 7,58 (1 H, d, 8,1 Hz), 7,21 (1 H, s), 4,60-4,43 (4 H, m), 3,53-3,44 (1 H, m), 3,39-3,32 (2 H, m), 1,75 (6 H, s), 1,60-1,53 (4 H, m), 1,01 (3 H, t, 7,3 Hz)

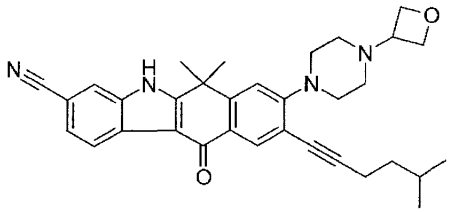
LCMS: m/z 493 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,17 min (condição de análise U)

[Exemplo 322]

Composto F5-28

6,6-Dimetil-9-(5-metil-hex-1-inil)-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto E4-2-1, o composto do título foi preparado de composto F4-3 e 5-

metilhex-1-ino.

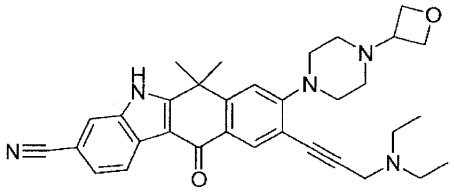
LCMS: m/z 521 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,37 min (condição de análise U)

[Exemplo 323]

Composto F5-29

9-(3-Dietilamino-prop-1-inil)-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto E4-2-1, o composto do título foi preparado de composto F4-3 e 3-dietilaminopropina.

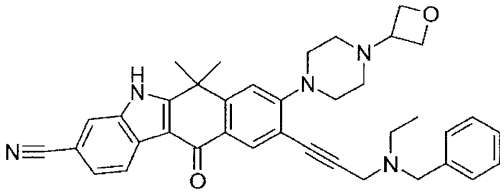
LCMS: m/z 536 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,13 min (condição de análise S)

[Exemplo 324]

Composto F5-30

9-[3-(Benzil-etil-amino)-prop-1-inil]-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto E4-2-1, o composto do título foi preparado de composto F4-3 e 3-benzil-3-etilaminopropina.

LCMS: m/z 584 $[M+H]^+$

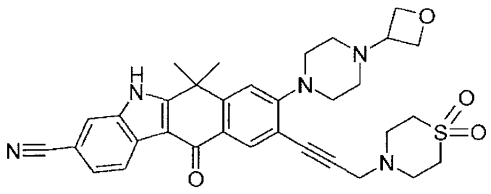
Tempo de retenção de HPLC: 1,32 min (condição de análise S)

[Exemplo 325]

Composto F5-31

9-[3-(1,1-Dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-prop-1-inil]-6,6-dimetil-8-(4-

oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto E4-2-1, o composto do título foi preparado de composto F4-3 e 3-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-propina.

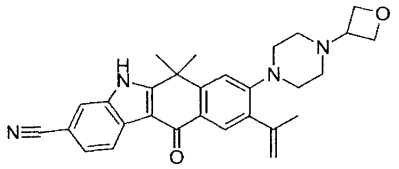
LCMS: m/z 598 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,35 min (condição de análise S)

[Exemplo 326]

Composto F5-32

9-Isopropenil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto E4-7-1, o composto do título foi preparado de composto F4-3 e 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano.

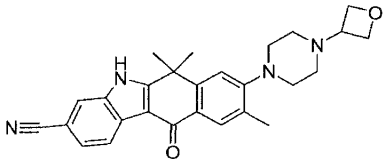
^{1}H-RMN(270 MHz, $CD_3OD+CDCl_3$) δ : 8,44 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,09 (1 H, s), 7,83 (1 H, s), 7,54 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,18 (1 H, s), 5,24-5,20 (2 H, m), 4,81-4,68 (4 H, m), 3,66 (1 H, m), 3,30 (4 H, m), 2,57 (4 H, m), 2,21 (3 H, s), 1,82 (6 H, s)

LCMS: m/z 467 $[M+H]^+$

[Exemplo 327]

Composto F5-33

6,6,9-Trimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto F5-47, o composto do título foi preparado de composto F4-3.

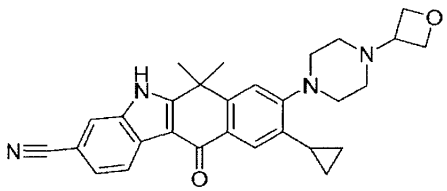
^{1}H-RMN(270 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,71 (1 H, br. s), 8,33-8,31 (1 H, d, 8,08 Hz), 8,01 (1 H, s), 7,97 (1 H, s), 7,62-7,59 (1 H, m), 7,32 (1 H, s), 4,61-4,57 (2 H, m), 4,51-4,47 (2 H, m), 3,55-3,49 (1 H, m), 3,05 (4 H, m), 2,47 (4 H, m), 2,33 (3 H, s), 1,76 (6 H, s)

LCMS: m/z 441 $[M+H]^+$

[Exemplo 328]

Composto F5-34

9-Ciclopropil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-32, o composto do título foi preparado de composto F5-15-2 e oxetan-3-ona.

^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,32-8,29 (1 H, m), 8,00-7,99 (1 H, m), 7,62-7,58 (2 H, m), 7,32-7,31 (1 H, m), 4,61-4,57 (2 H, m), 4,52-4,49 (2 H, m), 3,53 (1 H, br. s), 3,18 (4 H, br. s), 1,75 (6 H, s), 1,25-1,23 (1 H, m), 1,09-1,04 (2 H, m), 0,79-0,75 (2 H, m)

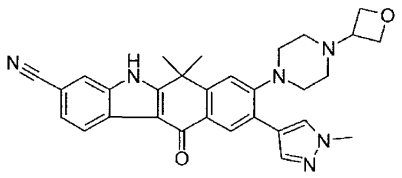
LCMS: m/z 467 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,74 min (condição de análise W)

[Exemplo 329]

Composto F5-35

6,6-Dimetil-9-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto E4-7-1, o composto do título foi preparado de composto F4-3 e 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.

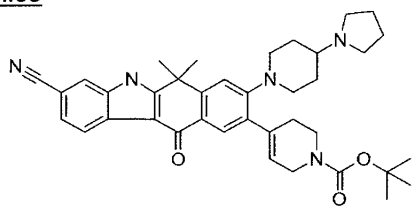
LCMS: m/z 507 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,75 min (condição de análise U)

[Exemplo 330]

Composto F5-36-1

terc-butil éster de ácido 4-[3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-9-il]-3,6-di-hidro-2H-piridina-1-carboxílico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto E4-7-1, o composto do título foi preparado de composto F3-2.

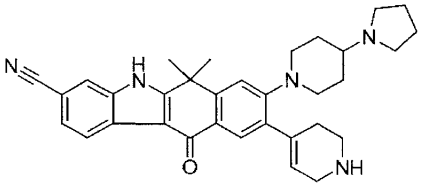
LCMS: m/z 621 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,58 min (condição de análise U)

[Exemplo 331]

Composto F5-36-2

6,6-Dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-9-(1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A8-1, o composto do título foi preparado de composto F5-36-1.

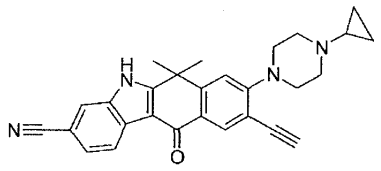
LCMS: m/z 520 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,82 min (condição de análise U)

[Exemplo 332]

Composto F5-37

8-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-9-Etinil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto F5-43, o composto do título foi preparado de composto F4-9.

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,76 (1 H, br. s), 8,31 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 8,15 (1 H, s), 8,01 (1 H, s), 7,61 (1 H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 7,24 (1 H, s), 4,52 (1 H, s), 3,28-3,36 (4 H, m), 3,17 (1 H, d, J = 5,3 Hz), 2,70-2,77 (4 H, m), 1,76 (6 H, s), 0,47 (2 H, d, J = 5,3 Hz), 0,36 (2 H, d, J = 5,3 Hz).

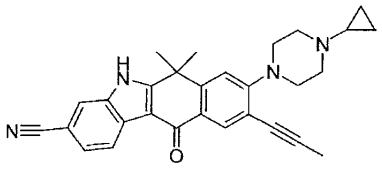
LCMS: m/z 435 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,57 min (condição de análise S)

[Exemplo 333]

Composto F5-38

8-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-9-prop-1-inil-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto E4-2-1, o composto do título foi preparado de composto F4-9 e propina.

^{1}H-RMN(270 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,76 (1 H, br. s), 8,31-8,28 (1 H, d, 8,08 Hz), 8,06 (1 H, s), 8,00 (1 H, s), 7,60-7,57 (1 H, m), 7,19 (1 H, s), 3,29 (4 H, m), 2,74 (4 H, m), 2,55 (1 H, m), 2,13 (3 H, s), 1,75 (6 H, s), 0,51-

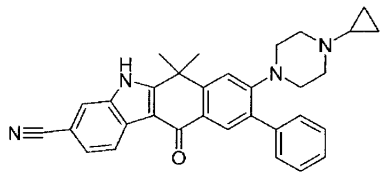
0,43 (2 H, m), 0,38-0,32 (2 H, m)

LCMS: m/z 449 $[M+H]^+$

[Exemplo 334]

Composto F5-39

8-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-9-fenil-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto E4-7-1, o composto do título foi preparado de composto F4-9 e ácido fenilbórico.

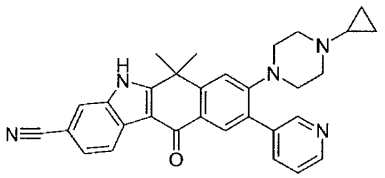
LCMS: m/z 487 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,15 min (condição de análise U)

[Exemplo 335]

Composto F5-40

8-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-9-piridin-3-il-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto E4-7-1, o composto do título foi preparado de composto F4-9 e ácido piridina-3-bórico.

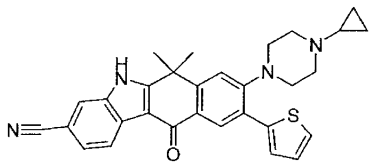
LCMS: m/z 488 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,53 min (condição de análise U)

[Exemplo 336]

Composto F5-41

8-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-9-tiofeno-2-il-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto E4-7-1, o composto do título foi preparado de composto F4-9 e ácido tiofeno-2-bórico.

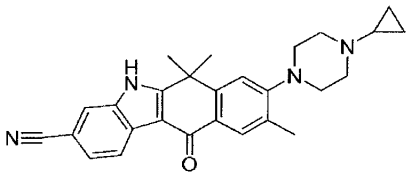
LCMS: m/z 493 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,13 min (condição de análise U)

[Exemplo 337]

Composto F5-42

8-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-6,6,9-trimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto F5-47, o composto do título foi preparado de composto F4-9.

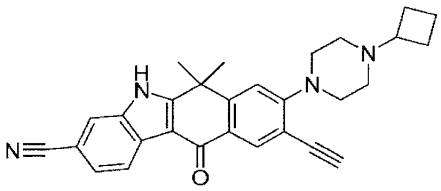
^{1}H-RMN(270 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,71 (1 H, br. s), 8,33-8,30 (1 H, d, 8,08 Hz), 8,00 (1 H, s), 7,96 (1 H, s), 7,61-7,58 (1 H, m), 7,29 (1 H, s), 2,97 (4 H, m), 2,73 (4 H, m), 2,56 (1 H, m), 2,34 (3 H, s), 1,76 (6 H, s), 1,64-1,58 (1 H, m), 0,50-0. 44 (2 H, m), 0,37-0,32 (2 H, m)

LCMS: m/z 425 $[M+H]^+$

[Exemplo 338]

Composto F5-43

8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-9-Etinil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob atmosfera de nitrogênio, à suspensão de MeCN (8 ml) de 9-bromo-8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila (Composto F4-10, 200 mg, 0,397 mmol), etiniltriisopropilsilano (268 mg, 3,0 eq.), 2-diciclo-hexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenila (Xphos) (39 mg, 0,2 eq.), $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$ (11 mg, 0,1 eq.) e carbonato de césio (518 mg, 4,0 eq.) foram adicionados e a mistura foi agitada e aquecida sob condição de refluxo até a reação ser concluída. Após a conclusão da reação, água destilada foi adicionada à solução reacional, que foi em seguida extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/metanol) para obter 8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-9-[(triisopropilsilanil)-etinil]-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila (179 mg, 74%).

À solução de THF (6 ml) do composto obtido (179 mg, 0,295 mmol), solução de THF a 1 M (710 μl) de fluoreto de tetrabutilamônio foi adicionada e a mistura foi agitada até a reação ser concluída. Após a conclusão da reação, acetato de etila foi adicionado à solução reacional, que foi em seguida lavada com água destilada e seca sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram lavados com um solvente de mistura de etanol e água destilada para obter o composto do título (67 mg, 92%).

^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,85 (1 H,s), 8,31 (1 H, d, 7,9 Hz), 8,20 (1 H, s), 8,03 (1 H, s), 7,62 (1 H, d, 7,9 Hz), 7,35 (1 H, s), 4,62 (1 H, s), 3,94-4,03 (2 H, m), 3,79-3,89 (1 H, m), 3,48-3,54 (2 H, m), 3,27-3,38 (2 H, m), 2,96-3,16 (2 H, m), 2,30-2,41 (2 H, m), 2,16-2,26 (2 H, m), 1,72-1,85 (8 H, m)

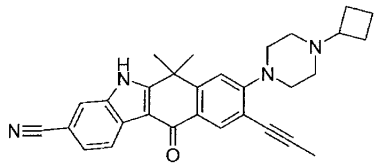
LCMS: m/z 449 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,69 min (condição de análise W)

[Exemplo 339]

Composto F5-44

8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-9-prop-1-inil-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto E4-2-1, o composto do título foi preparado de composto F4-10 sob atmosfera de gás de propina.

^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,71 (1 H, s), 8,30 (1 H, d, 7,9 Hz), 8,06 (1 H, s),8,00 (1 H, s), 7,59 (1 H, d, 7,9 Hz), 7,20 (1 H, s), 2,75-2,83 (1 H, m), 2,40-2,48 (4 H, m), 2,11 (3 H, s), 1,97-2,06 (2 H, m), 1,76 (6 H, s), 1,62-1,71 (2 H, m)

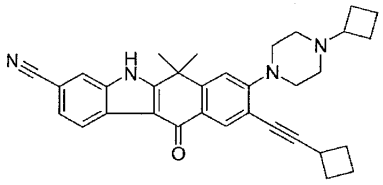
LCMS: m/z 463 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,80 min (condição de análise W)

[Exemplo 340]

Composto F5-45

9-CiclobutilEtinil-8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto E4-2-1, o composto do título foi preparado de composto F4-10 e etinil-ciclobutano.

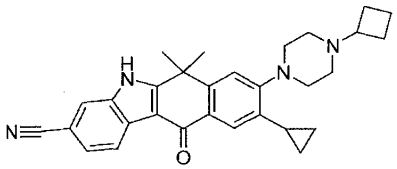
LCMS: m/z 503 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,85 min (condição de análise S)

[Exemplo 341]

Composto F5-46

8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-9-ciclopropil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-32, o composto do título foi preparado de composto F5-15-2 e ciclobutanona.

^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,23 (1 H, d, 8 Hz), 7,92 (1 H, br. s), 7,59 (1 H, s), 7,47 (1 H, br. d, 8 Hz), 7,28 (1 H, s), 3,12 (4 H, br. s), 2,80 (1 H, dddd, 8, 8, 8, 8 Hz), 2,20-2,13 (1 H, m), 2,01 (2 H, br. s), 1,86-1,68 (10 H, m), 1,05 (2 H, d, 8 Hz), 0,76 (2 H, d, 4 Hz)

LCMS: m/z 465 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,79 min (condição de análise W)

Sal de ácido clorídrico de composto F5-46

8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-9-ciclopropil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila foi adicionado com DMSO e ácido clorídrico a 6 N (1,05 eq.) e dissolvido nisto. Após secagem por congelamento, a cristalização foi realizada usando etanol compreendendo 25 % de água para obter sal de ácido monoclorídrico de 8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-9-ciclopropil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila.

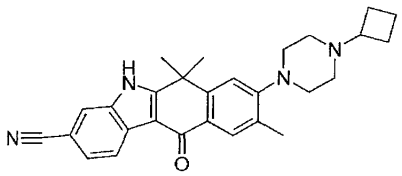
^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,81 (1 H, s), 10,64 (1 H, br. s), 8,32-8,29 (1 H, m), 8,01 (1 H, s), 7,67 (1 H, s), 7,61-7,60 (1 H, m), 7,33 (1 H, s),4,00-3,39 (6 H, m), 3,28-3,02 (3 H, m), 2,45-2,05 (5 H, m), 1,83-1,77 (8 H, m), 1,09-1,07 (2 H, m),0,81-0,80 (2 H, m)

LCMS: m/z 465 $[M+H]^+$

[Exemplo 342]

Composto F5-47

8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6,9-trimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob atmosfera de nitrogênio, à solução de N,N-dimetil formamida (1,5 ml) de 9-bromo-8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila (Composto F4-10, 50 mg, 0,099 mmol), trimetil boroxina (12 mg, 0,1 eq.), tetracis trifenilfosfina paládio (39 mg, 0,2 eq.), e carbonato de potássio (41 mg, 3,0 eq.) foram adicionados, e a mistura foi agitada a 100°C durante 24 h. Após a conclusão da reação, água destilada foi adicionada à solução reacional, que foi em seguida extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/metanol) para obter o composto do título (25 mg, 58%).

^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,67 (1 H,s), 8,31 (1 H, d, 7,9 Hz), 7,98 (1 H, s), 7,95 (1 H, s), 7,59 (1 H, d, 7,9 Hz), 7,30 (1 H, s), 2,96-3,04 (4 H, m), 2,76-2,84 (1 H, m), 2,39-2,48 (4 H, m), 2,32 (3 H, s), 1,78-1,87 (2 H, m), 1,75 (6 H, s), 1,63-1,71 (2 H, m)

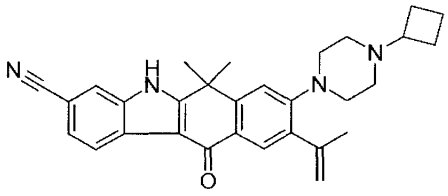
LCMS: m/z 439 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,66 min (condição de análise W)

[Exemplo 343]

Composto F5-48

8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-9-isopropenil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto E4-7-1, o composto do título foi preparado de composto F4-10 e 2-

isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano.

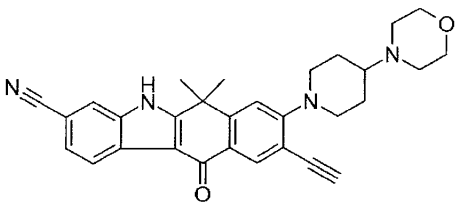
LCMS: m/z 465 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,63 min (condição de análise S)

[Exemplo 344]

Composto F5-49

9-Etinil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto F5-43, o composto do título foi preparado de composto F3-11.

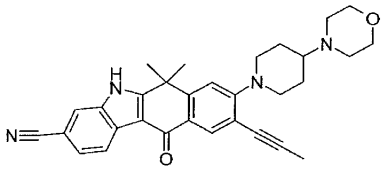
LCMS: m/z 479 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,90 min (condição de análise U)

[Exemplo 345]

Composto F5-50

6,6-Dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-9-prop-1-inil-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto E4-2-1, o composto do título foi preparado de composto F3-11 e gás de propina.

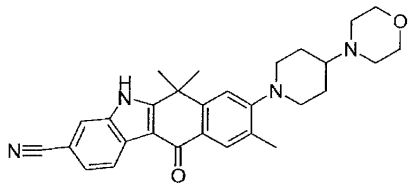
^{1}H-RMN(270 MHz, $CD_3OD+CDCl_3$) δ : 8,40 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 8,24 (1 H, s), 7,84 (1 H, s), 7,54 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,14 (1 H, s), 4,01-3,96 (2 H, m), 3,78 (4 H, m), 2,88-2,84 (2 H, m), 2,68 (4 H, m), 2,16-1,73 (5 H, m), 2,16 (3 H, s), 1,80 (6 H, s)

LCMS: m/z 493 $[M+H]^+$

[Exemplo 346]

Composto F5-51

6,6,9-Trimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto F5-47, o composto do título foi preparado de composto F3-11

^{1}H-RMN(270 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,70 (1 H, br. s), 8,33-8,30 (1 H, d, 8,08 Hz), 8,00 (1 H, s), 7,95 (1 H, s), 7,61-7,58 (1 H, m), 7,28 (1 H, s), , 3,60 (4 H, m), 3,32-3,26 (2 H, m), 2,79-2,69 (2 H, m), 2,32 (3 H, s), 1,95-1,90 (2 H, m), 1,74 (6 H, s), 1,65-1,52 (2 H, m),

LCMS: m/z 469 $[M+H]^+$

Sal de ácido metanossulfônico de composto F5-51

6,6,9-Trimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila foi adicionado com DMSO e ácido metanossulfônico a 2 N (1,05 eq.) e dissolvido nisto. Após secagem por congelamento, a cristalização foi realizada com etanol para obter sal de ácido metanossulfônico de 6,6,9-trimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila.

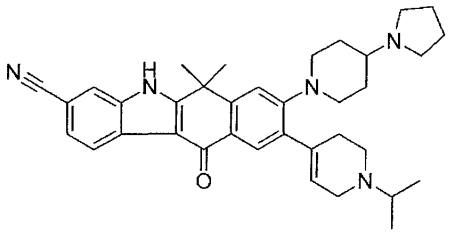
^{1}H-RMN(270 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,72 (1 H, br.s), 9,60 (1 H, br. s), 8,33-8,31 (1 H, d, 9,8 Hz), 8,01 (1 H, s), 7,99 (1 H, s), 7,61-7,59 (1 H, m), 7,31 (1 H, s), 4,07-4,04 (2 H, m), 3,73-3,67 (2 H, m), 3,55-3,40 (8 H, m), 3,32-3,26 (1 H, m), 2,70-2,60 (2 H, m), 2,34 (3 H, s), 2,30 (3 H, s), 1,95-1,90 (2 H, m), 1,75 (6 H, s)

LCMS: m/z 469 $[M+H]^+$

[Exemplo 347]

Composto F6-1

9-(1-Isopropil-1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-32, o composto do título foi preparado de composto F5-36-2 e acetona.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,68 (1 H, br. s), 8,30 (1 H, d, 8,1 Hz), 7,98 (1 H, s), 7,82 (1 H, s), 7,58 (1 H, d, 8,1 Hz), 7,20 (1 H, s), 5,85 (1 H, s), 3,56-3,44 (2 H, m), 3,21-3,14 (2 H, m), 2,77-2,66 (5 H, m), 2,12-2,09 (1 H, m), 1,98-1,88 (2 H, m), 1,74 (6 H, s), 1,70-1,63 (1 H, m), 1,58-1,45 (2 H, m), 1,09-1,00 (6 H, m)

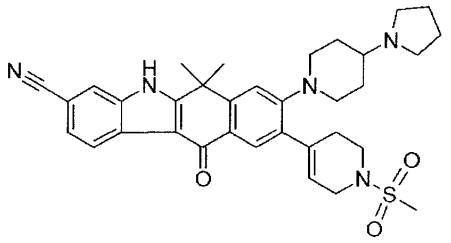
LCMS: m/z 563 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,90 min (condição de análise U)

[Exemplo 348]

Composto F6-2

9-(1-Metanossulfonil-1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A9-1, o composto do título foi preparado de composto F5-36-2.

LCMS: m/z 598 $[M+H]^+$

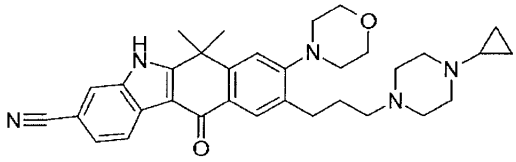
Tempo de retenção de HPLC: 1,52 min (condição de análise S)

[Exemplo 349]

Composto F6-3

9-[3-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-propil]-6,6-dimetil-8-morfolin-4-

il-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-13-1, o composto do título foi preparado de composto F5-10.

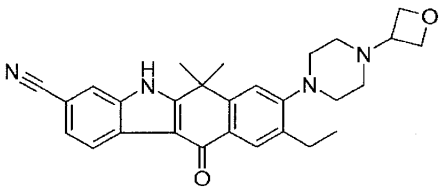
LCMS: m/z 538 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,32 min (condição de análise S)

[Exemplo 350]

Composto F6-4

9-Etil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-13-1, o composto do título foi preparado de composto F5-16.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,70 (1 H, br. s), 8,29 (1 H, d, 8,0 Hz), 8,03-7,94 (2H, m), 7,59-7,55 (1 H, m), 7,38 (1 H, s), 4,59-4,47 (4 H, m), 3,53-5,47 (1 H, m), 3,03-2,97 (2 H, m), 2,73-2,62 (2 H, m), 1,74 (6 H, s), 1,29-1,98 (3 H, m)

LCMS: m/z 455 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,92 min (condição de análise U)

Sal de ácido clorídrico de composto F6-4

9-Etil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila foi adicionado com DMSO e ácido clorídrico a 6 N (1,05 eq.) e dissolvido nisto. Após secagem por congelamento, a cristalização foi realizada com etanol compreendendo 25% de água para obter sal de ácido monoclorídrico de 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila.

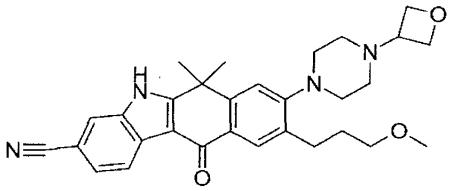
^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,83 (1 H, br.s), 11,59 (1 H, br. s), 8,33-8,31(1 H, m), 8,09 (1H, s), 8,02 (1 H, s), 7,63-7,61 (1 H, m), 7,39 (1 H,s), 4,91-4,60 (4 H, br. m), 3,58-3,40 (1 H, m), 3,31-3,05 (8 H, br. m), 2,73 (2 H, q, , J = 7,3), 1,81 (6 H, s), 1,29 (3 H, t, J = 7,3)

LCMS: m/z 455 $[M+H]^+$

[Exemplo 351]

Composto F6-5

9-(3-Metóxi-propil)-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-13-1, o composto do título foi preparado de composto F5-18.

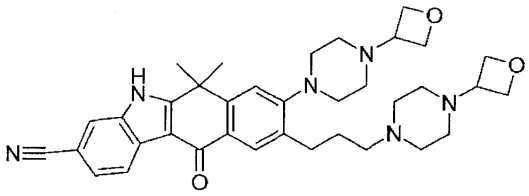
^{1}H-RMN(270 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,73 (1 H, br. s), 8,33-8,30 (1 H, d, 8,08 Hz), 8,01 (1 H, s), 8,00 (1 H, s), 7,62-7,59 (1 H, d, 8,08 Hz), 7,42 (1 H, s), 4,61-4,56 (2 H, m), 4,51-4,46 (2 H, m), 3,53-3,47 (1 H, m), 3,42-3,37 (2 H, m), 3,02 (4 H, m), 2,75-2,68 (2 H, m), 2,51 (4 H, m), 1,93-1,82 (2 H, m), 1,76 (6 H, s)

LCMS: m/z 499 $[M+H]^+$

[Exemplo 352]

Composto F6-6

6,6-Dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-9-[3-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-propil]-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-13-1, o composto do título foi preparado de composto F5-20.

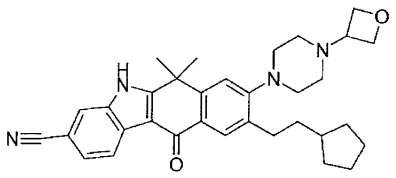
LCMS: m/z 609 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,00 min (condição de análise S)

[Exemplo 353]

Composto F6-7

9-(2-Ciclopentil-etil)-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-13-1, o composto do título foi preparado de composto F5-21.

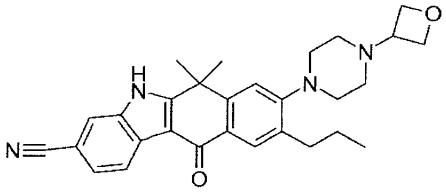
LCMS: m/z 523 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,92 min (condição de análise S)

[Exemplo 354]

Composto F6-8

6,6-Dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-9-propil-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-13-1, o composto do título foi preparado de composto F5-22.

^{1}H-RMN (270 mHz DMSO-d_6) δ : 12,75 (1 H, s), 8,30 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,01-7,97 (2H, m), 7,59 (1 H, d, J = 7,1 Hz), 7,38 (1H, s), 4,51 (4 H, dt, J = 27,7, 6,3 Hz), 3,55-3,49 (1 H, m), 3,02-2,96 (4 H, m), 2,63 (2 H, t, J = 7,3 Hz), 2,47-2,41 (4 H, m), 1,73 (6 H, s), 1,70-1,61 (2 H, m), 0,94 (3 H, t, J = 7,4 Hz).

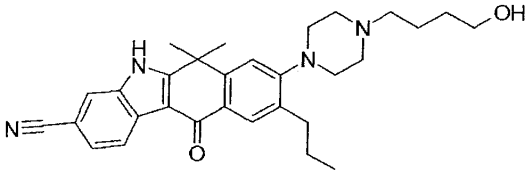
LCMS: m/z 469 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,57 min (condição de análise S)

[Exemplo 355]

Composto F6-9

8-[4-(4-Hidróxi-butil)-piperazin-1-il]-6,6-dimetil-11-oxo-9-propil-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



O composto do título foi obtido como um subproduto da síntese de composto F6-8.

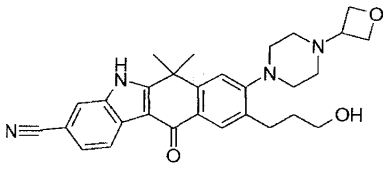
LCMS: m/z 485 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,61 min (condição de análise S)

[Exemplo 356]

Composto F6-10

9-(3-Hidróxi-propil)-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-13-1, o composto do título foi preparado de composto F5-23.

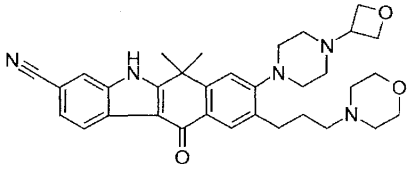
LCMS: m/z 499 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,42 min (condição de análise S)

[Exemplo 357]

Composto F6-11

6,6-Dimetil-9-(3-morfolin-4-il-propil)-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-13-1, o composto do título foi preparado de composto F5-26.

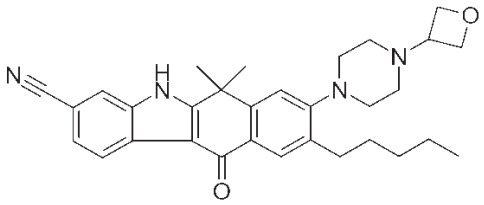
LCMS: m/z 554 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,50 min (condição de análise U)

[Exemplo 358]

Composto F6-12

6,6-Dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-9-pentil-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-13-1, o composto do título foi preparado de composto F5-27.

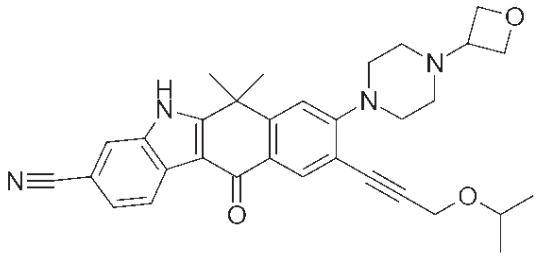
LCMS: m/z 497 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,25 min (condição de análise U)

[Exemplo 359]

Composto F6-13

9-(3-Isopropóxi-prop-1-inil)-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-17, o composto do título foi preparado de composto F5-23 e 2-bromopropano.

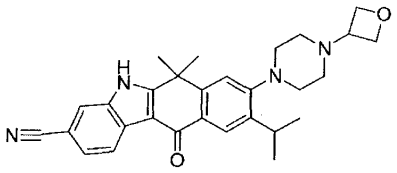
^{1}H-RMN(270 MHz, $CD_3OD+CDCl_3$) δ : 8,40 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 8,32 (1 H, s), 7,84 (1 H, s), 7,53 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,18 (1 H, s), 4,80-4,68 (4 H, m), 4,46 (2 H, s), 3,95 (1 H, m), 3,64 (1 H, m), 3,46 (4 H, m), 2,62 (4H, m), 1,82 (6 H, s), 1,24 (6 H, d, J = 7,0 Hz)

LCMS: m/z 523 $[M+H]^+$

[Exemplo 360]

Composto F6-14

9-Isopropil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-13-1, o composto do título foi preparado de composto F5-32.

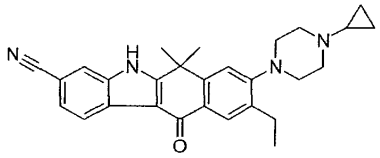
^{1}H-RMN(270 MHz, CD_3OD+$CDCl_3$) δ : 8,44 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 8,27 (1 H, s), 7,84 (1 H, s), 7,54 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,36 (1 H, s), 4,82-4,70 (4 H, m), 3,68 (1 H, m), 3,45 (1 H, m), 3,13-3,09 (4 H, m), 2,64-2,62 (4 H, m), 1,81 (6 H, s), 1,31 (6 H, d, J = 7,0 Hz)

LCMS: m/z 469 $[M+H]^+$

[Exemplo 361]

Composto F6-15

8-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-13-1, o composto do título foi preparado de composto F5-37.

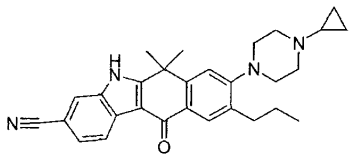
LCMS: m/z 439 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,98 min (condição de análise U)

[Exemplo 362]

Composto F6-16

8-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-9-propil-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-13-1, o composto do título foi preparado de composto F5-38.

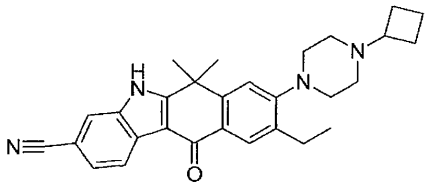
LCMS: m/z 453 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,63 min (condição de análise S)

[Exemplo 363]

Composto F6-17

8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-13-1, o composto do título foi preparado de composto F5-43.

^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,80 (1 H, s), 8,32 (1 H, d, 7,9 Hz), 8,10 (1 H, s), 8,02 (1 H, s), 7,62 (1 H, d, 7,9 Hz), 7,38 (1 H, s), 3,78-3,88 (1 H, m), 3,79-3,89 (1 H, m), 3,48-3,54 (2 H, m), 3,40-3,47 (2 H, m), 3,30-3,39 (2 H, m), 3,02-3,24 (4 H, m), 2,73 (2 H, q, 7,3 Hz), 2,30-2,41 (2 H, m), 2,17-2,26 (2 H, m), 1,71-1,86 (8 H, m), 1,29 (3 H, t, 7,3 Hz)

LCMS: m/z 453 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,76 min (condição de análise W)

Sal de ácido metanossulfônico de composto F6-17

8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila foi dissolvido em 6 volumes de DMF em temperatura ambiente e adicionado gota a gota com solução aquosa de ácido metanossulfônico (2 M, 1,05 eq.). A solução resultante foi adicionada gota a gota a 60 volumes de acetonitrila, e o sólido precipitado foi filtrado e secado para obter sal de ácido monometanossulfônico de 8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,75 (1 H, s), 8,31 (1 H, J = 8,4 Hz), 8,07 (1 H, s), 8,01 (1 H, s), 7,59 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,38 (1 H, s),

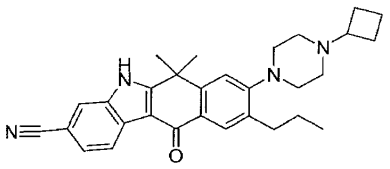
3,58-2,84 (10 H, m), 2,71 (2 H, q, J = 7,5 Hz), 2,34 (3 H, s), 2,20-2,04 (4 H, m), 1,76-1,68 (8 H, m), 1,26 (3 H, t, J = 7,5 Hz)

FABMS: m/z 453 $[M+H]^+$

[Exemplo 364]

Composto F6-18

8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-9-propil-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-13-1, o composto do título foi preparado de composto F5-44.

^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,69 (1 H,s), 8,31 (1 H, d, 7,9 Hz), 8,01 (1 H, s), 7,99 (1 H, s), 7,60 (1 H, d, 7,9 Hz), 7,39 (1 H, s), 2,92-3,02 (4 H, m), 2,75-2,84 (1 H, m), 2,65 (2 H, t, 7,3 Hz), 2,38-2,48 (4 H, m), 1,96-2,06 (2 H, m), 1,78-1,87 (2 H, m), 1,75 (6 H, s), 1,62-1,73 (4 H, m), 0,97 (3 H, t, 7,3 Hz)

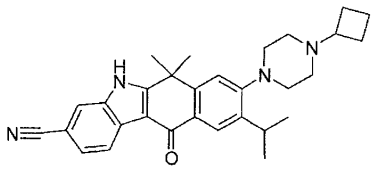
LCMS: m/z 467 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,96 min (condição de análise W)

[Exemplo 365]

Composto F6-19

8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-9-isopropil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-13, o composto do título foi preparado de composto F5-48.

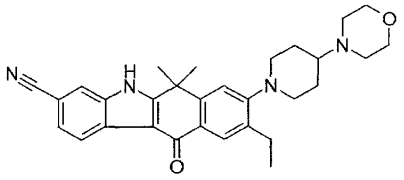
LCMS: m/z 467 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,67 min (condição de análise S)

[Exemplo 366]

Composto F6-20

9-Etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-13-1, o composto do título foi preparado de composto F5-49.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,70 (1 H, s), 8,32 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 8,04 (1 H, s), 8,00 (1 H, s), 7,61 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 7,34 (1 H, s), 3,64-3,57 (4 H, m), 3,27-3,18 (2 H, m), 2,82-2,66 (4 H, m), 2,39-2,28 (1 H, m), 1,96-1,87 (2 H, m), 1,76 (6 H, s), 1,69-1,53 (2 H, m), 1,29 (3 H, t, J = 7,3 Hz)

LCMS: m/z 483 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,98 min (condição de análise U)

Sal de ácido clorídrico de composto F6-20

9-Etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila foi dissolvido em uma solução de mistura de metiletil cetona (10 volumes), água (4 volumes) e ácido acético (3 volumes) a 60°C. À solução dissolvida, ácido clorídrico (2 N) foi adicionado gota a gota (1 volume). Após agitar a 60°C durante 30 min, etanol (25 volume) foi adicionado gota a gota. O sólido precipitado foi filtrado e secado para obter sal de ácido monoclorídrico de 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila.

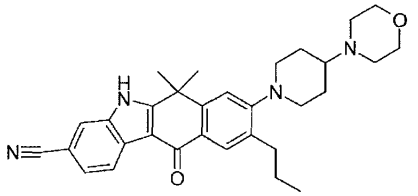
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,78 (1 H, s), 10,57 (1 H, br. s), 8,30 (1 H, J = 8,4 Hz), 8,05 (1 H, s), 7,99 (1 H, s), 7,59 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,36 (1 H, s), 4,02-3,99 (2 H, m), 3,84-3,78 (2 H, m), 3,51-3,48 (2 H, m), 3,15-3,13 (1 H, s), 2,83-2,73 (2 H, s), 2,71-2,67 (2 H, s), 2,23-2,20 (2 H, m), 1,94-1,83 (2 H, m), 1,75 (6 H, s), 1,27 (3H, t, J = 7,5 Hz)

FABMS: m/z 483 $[M+H]^+$

[Exemplo 367]

Composto F6-21

6,6-Dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-9-propil-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-13-1, o composto do título foi preparado de composto F5-50.

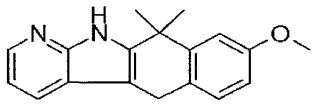
^{1}H-RMN(270 MHz, CD_3OD+$CDCl_3$) δ : 8,41 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 8,14 (1 H, s), 7,84 (1 H, s), 7,53 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,31 (1 H, s), 3,77 (4 H, m), 3,32 (2 H, m), 2,86-2,66 (8 H, m), 2,43-2,05 (3 H, m), 1,79 (6 H, s), 1,79-1,66 (4 H, m), 1,02 (3 H, t, J = 7,3 Hz)

LCMS: m/z 497 $[M+H]^+$

[Exemplo 368]

Composto G2

8-Metóxi-10,10-dimetil-10,11-di-hidro-5H-1,11-diaza-benzo[B]fluoreno



2-Hidrazinopiridina (1,3 g, 11,8 mmol) e 7-metóxi-1,1-dimetil-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona (Composto A2, 2,4 g, 11,8 mmol) foram dissolvidos em NMP (60 mL), e agitados a 190°C durante 48 h. A solução reacional foi diluída com acetato de etila, lavada com água e seca sobre sulfato de magnésio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (hexano/acetato de etila) para obter o composto alvo (sólido branco, 101 mg, 3%).

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 11,53 (1 H, s), 8,16 - 8,12 (1 H, m), 7,84 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,23 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,11 (1 H, s), 7,03-6,98 (1 H, m), 6,85-6,81 (1 H, m), 3,96 (2 H, s), 3,77 (3 H, s), 1,64 (6 H, s)

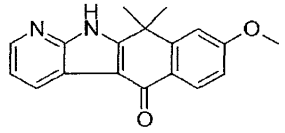
LCMS: m/z 279 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,08 min (condição de análise U)

[Exemplo 369]

Composto G3

8-Metóxi-10,10-dimetil-10,11-di-hidro-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-5-ona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A4, o composto do título foi preparado de composto G2.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 12,95 (1 H, br. s), 8,78 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 8,52 (1 H, d, J = 4. 9 Hz), 8,41 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,37 (1 H, dd, J = 7,7, 5,0 Hz), 7,15 (1 H, s), 7,04-7,00 (1 H, m), 3,94 (3 H, s), 1,98 (6 H, s)

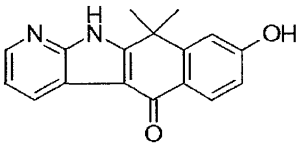
LCMS: m/z 293 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,13 min (condição de análise U)

[Exemplo 370]

Composto G4

8-Hidróxi-10,10-dimetil-10,11-di-hidro-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-5-ona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto E3-2, o composto do título foi preparado de composto G3.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,66 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 8,29 (1 H, d, J = 4,9 Hz), 8,23 (1 H, d, J = 13. 8 Hz), 7,29 (1 H, dd, J = 7,7, 5,0 Hz), 7,12 (1 H, s), 6,93 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 1,71 (6 H, s)

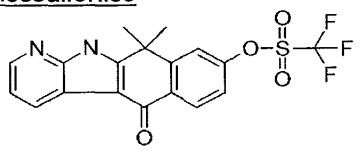
LCMS: m/z 279 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,72 min (condição de análise U)

[Exemplo 371]

Composto G5

10,10-dimetil-5-oxo-10,11-di-hidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-8-il éster de ácido trifluoro-metanossulfônico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B1, o composto do título foi preparado de composto G4.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,81 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 8,60-8,52 (2 H, m), 7,55 (1 H, s), 7,46-7,40 (2 H, m), 2,01 (6 H, s)

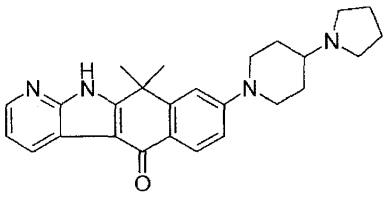
LCMS: m/z 411 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,75 min (condição de análise U)

[Exemplo 372]

Composto G6

10,10-Dimetil-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-10,11-di-hidro-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-5-ona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto do título foi preparado de composto G5 e 4-pirrolidin-1-il-piperidina.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 13,12 (1 H, s), 8,78 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 8,49 (1 H, d, J = 4,9 Hz), 8,29 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,34 (1 H, dd, J = 7,7, 5,0 Hz), 7,06-6,98 (2 H, m), 3,96-3,88 (2 H, m), 3,02-3,92 (2H, m), 2,69-2,60 (4 H, m), 2,32-2,23 (1 H, m), 2,09-2,00 (4 H, m), 1,92 (6 H, s), 1,26-1,19 (4 H, m)

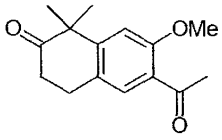
LCMS: m/z 415 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,57 min (condição de análise U)

[Exemplo 373]

Composto H1

6-Acetil-7-metóxi-1,1-dimetil-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona

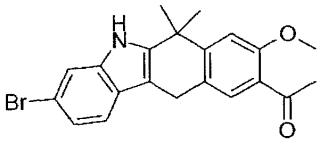


À solução de diclorometano (70 ml) de 7-metóxi-1,1-dimetil-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona (Composto A2, 3 g, 14,7 mmol), anidrido acético (1,7 ml, 1,2 eq.) e solução de cloreto de alumínio – nitrobenzeno (1 M, 44 ml, 3 eq.) foram adicionados a 0°C, e agitados durante 3 horas. A seguir, a solução reacional foi adicionada com solução aquosa saturada de carbonato de hidrogênio de sódio e extraída duas vezes com diclorometano. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de magnésio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter o composto do título como um produto cru.

[Exemplo 374]

Composto H2-1

1-(3-Bromo-8-metóxi-6,6-dimetil-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-9-il)-etanona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A3-1, o composto do título foi preparado de composto H1 e (3-bromo-fenil)-hidrazina.

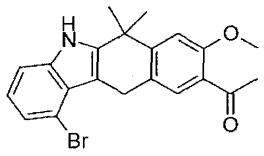
LCMS: m/z 398 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,97 min (condição de análise Y)

[Exemplo 375]

Composto H2-2

1-(1-Bromo-8-metóxi-6,6-dimetil-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-9-il)-etanona



O composto do título foi obtido como um subproduto da síntese de composto H2-1.

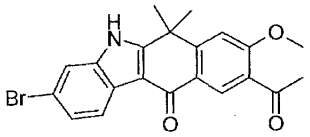
LCMS: m/z 398 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,97 min (condição de análise Y)

[Exemplo 376]

Composto H3

9-Acetil-3-bromo-8-metóxi-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A4, o composto do título foi preparado de composto H2.

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,80 (6 H, s), 2,58 (3 H, s), 4,06 (3 H, s), 7,38 (1 H, dd, 8,39 Hz, 1,91 Hz), 7,51 (1 H, s), 7,67 (1 H, bs, 1,53 Hz), 8,10 (1 H, d, 8,39 Hz), 8,41 (1 H, s), 12,3 (1 H, s)

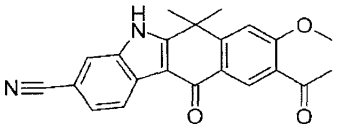
LCMS: m/z 412, 414 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,73 min (condição de análise U)

[Exemplo 377]

Composto H4

9-Acetil-8-metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A5-2, o composto do título foi preparado de composto H3.

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,83 (6 H, s), 2,58 (3 H, s), 4,07 (3 H, s), 7,53 (1 H, s), 7,61 (1 H, d, 8,01 Hz), 8,03 (1 H, s), 8,31 (1 H, d,

8,77 Hz), 8,42 (1 H, s), 12,8 (1 H, s).

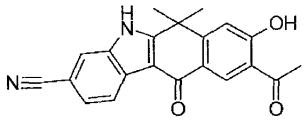
LCMS: m/z 359 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,47 min (condição de análise U)

[Exemplo 378]

Composto H5

9-Acetil-8-hidróxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A6, o composto do título foi preparado de composto H4.

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,77 (6 H, s), 2,75 (3 H, s), 7,43 (1 H, s), 7,63 (1 H, d, 8,01 Hz), 8,02 (1 H, s), 8,32 (1 H, d, 8,01 Hz), 8,67 (1 H, s), 12,2 (1 H, s), 12,8 (1 H, s).

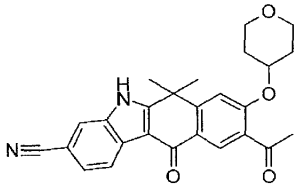
LCMS: m/z 345 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,27 min (condição de análise S)

[Exemplo 379]

Composto H6-1

9-Acetil-6,6-dimetil-11-oxo-8-(tetra-hidro-piran-4-ilóxi)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-1, o composto do título foi preparado de composto H5 e tetra-hidropiran-4-ol.

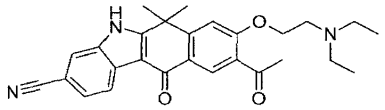
LCMS: m/z 429 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,48 min (condição de análise U)

[Exemplo 380]

Composto H6-2

9-Acetil-8-(2-dietilamino-etóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-17, o composto do título foi preparado de composto H5.

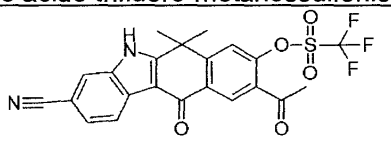
LCMS: m/z 444 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,05 min (condição de análise U)

[Exemplo 381]

Composto H7

9-acetil-3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il éster de ácido trifluoro-metanossulfônico



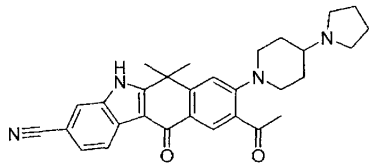
Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B1, o composto do título foi preparado de composto H5.

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,83 (6 H, s), 2,74 (3 H, s), 7,68 (1 H, dd, 8,01 Hz, 1,53 Hz), 8,08 (2 H, s), 8,33 (1 H, d, 8,77 Hz), 8,79 (1 H, s), 12,9 (1 H, s).

[Exemplo 382]

Composto H8-1

9-Acetil-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto do título foi preparado de composto H7 e 4-pirrolidin-1-il-piperidina.

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,65 (2 H, m), 1,69 (4 H, s),

1,79 (6 H, s), 1,95 (2 H, m), 2,18 (1 H, m), 2,54 (4 H, s), 2,59 (3 H, s), 2,93 (2 H, t, 11,8 Hz), 3,37 (2 H, m), 7,36 (1 H, s), 7,60 (1 H, d, 8,01), 8,01 (1 H, s), 8,13 (1 H, s), 8,30 (1 H, d, 8,39), 12,7 (1 H, s).

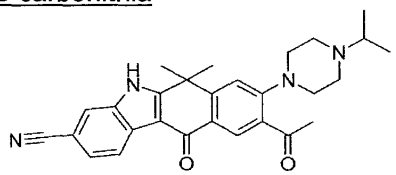
LCMS: m/z 481 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,03 min (condição de análise U)

[Exemplo 383]

Composto H8-2

9-Acetil-8-(4-isopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto do título foi preparado de composto H7.

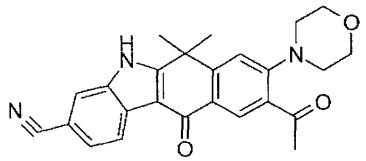
LCMS: m/z 455 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,02 min (condição de análise U)

[Exemplo 384]

Composto H8-3

9-Acetil-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto do título foi preparado de composto H7 e morfolina.

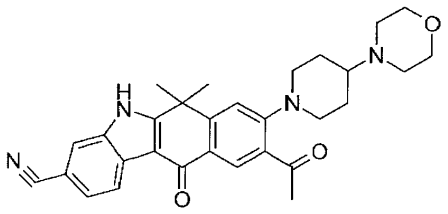
LCMS: m/z 414 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,11 min (condição de análise S)

[Exemplo 385]

Composto H8-4

9-Acetil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto do título foi preparado de composto H7 e 4-piperidin-4-il-morfolina.

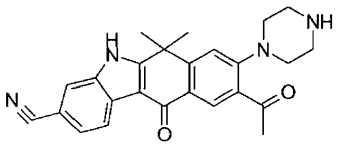
LCMS: m/z 497 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,45 min (condição de análise S)

[Exemplo 386]

Composto H8-5

9-Acetil-6,6-dimetil-11-oxo-8-piperazin-1-il-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto do título foi preparado de composto H7 e piperazina.

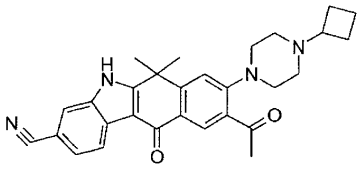
LCMS: m/z 413 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,71 min (condição de análise U)

[Exemplo 387]

Composto H9-1

9-Acetil-8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-32, o composto do título foi preparado de composto H8-5 e ciclobutanona.

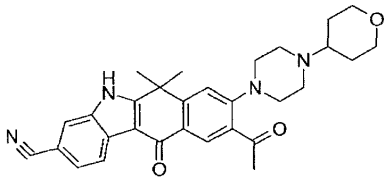
LCMS: m/z 467 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,82 min (condição de análise U)

[Exemplo 388]

Composto H9-2

9-Acetil-6,6-dimetil-11-oxo-8-[4-(tetra-hidro-piran-4-il)-piperazin-1-il]-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-32, o composto do título foi preparado de composto H8-5 e tetra-hidropiran-4-ona.

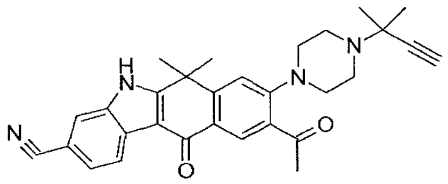
LCMS: m/z 497 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,76 min (condição de análise U)

[Exemplo 389]

Composto H9-3

9-Acetil-8-[4-(1,1-dimetil-prop-2-inil)-piperazin-1-il]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



À solução de THF anidrosa (0,5 mL) de 9-acetil-6,6-dimetil-11-oxo-8-piperazin-1-il-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila (Composto H8-5, 25 mg, 0,06 mmol), 3-cloro-3-metil-but-1-ino (0,013 mL, 0,12 mmol), cloreto de cobre (I) (0,6 mg, 0,006 mmol) e trietilamina (0,017 mL, 0,12 mmol) foram adicionados em temperatura ambiente. Após agitar durante 30 min, a mistura foi adicionada com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel de amino (diclorometano/metanol) para obter o composto do título (sólido

branco, 9,8 mg, 35%).

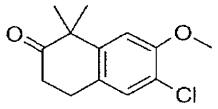
LCMS: m/z 479 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,88 min (condição de análise U)

[Exemplo 390]

Composto I1-1

6-Cloro-7-metóxi-1,1-dimetil-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona



7-Metóxi-1,1-dimetil-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona (Composto A2, 3,37 g, 16,5 mmol) foi dissolvido em CH_3CN (82 mL), adicionado com NCS (2,42 g, 1,1 eq.) e agitado a 90°C durante 1,5 h. A solução reacional foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e seca sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido e o composto alvo foi obtido após concentração sob pressão reduzida (substância oleosa amarela, 4,45 g).

^{1}H-RMN(400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,16 (1 H, s), 6,85 (1 H, s), 3,90 (3 H, s), 3,00 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 2,65 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 1,42 (6 H, s).

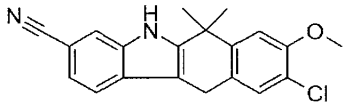
LCMS: m/z 239 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,80 min (condição de análise U)

[Exemplo 391]

Composto I1-2

9-Cloro-8-metóxi-6,6-dimetil-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



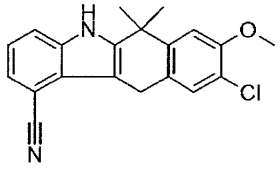
6-Cloro-7-metóxi-1,1-dimetil-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona (Composto I1-1, 4,45 g, 16,5 mmol) e 3-hidrazinobenzonitrila (2,63 g, 1,2 eq.) foram dissolvidos em TFA (91 mL), e agitados a 90°C durante 3 horas. De acordo com a concentração sob pressão reduzida, TFA foi removido e os resíduos foram adicionados com solução aquosa saturada de $NaHCO_3$, seguida por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com

salmoura saturada e seca sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram adicionados com acetato de etila. Após agitar em temperatura ambiente, o sólido precipitado foi separado por filtração. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para obter o composto do título como uma mistura com I1-3 (pó vermelho, 6,46 g).

[Exemplo 392]

Composto I1-3

9-Cloro-8-metóxi-6,6-dimetil-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-1-carbonitrila



O composto do título foi obtido como um subproduto da síntese de composto I1-2.

^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 11,66 (1 H, s), 7,65-7,69 (1 H, m), 7,44-7,48 (1 H, m), 7,39 (1 H, s), 7,29 (1 H, s), 7,17-7,23 (1 H, m), 4,21 (2 H, s), 3,91 (3 H, s), 1,69 (6 H, s).

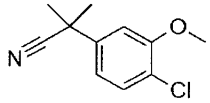
LCMS: m/z 337 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,15 min (condição de análise U)

[Exemplo 393]

Composto I2-1

2-(4-Cloro-3-metóxi-fenil)-2-metil-propionitrila



1-Cloro-4-flúor-2-metóxi-benzeno (4,3 g, 26,78 mmol) e isobutironitrila (9,61 mL, 4,0 eq.) foram dissolvidos em tolueno (9,0 mL), adicionados com KHMDS (80 mL, solução de tolueno a 0,5 M) e agitados a 65 °C durante 2 horas. A solução reacional foi resfriada para temperatura ambiente, adicionada com solução aquosa de ácido clorídrico a 1 N e em seguida extraída com MTBE. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e

seca sobre sulfato de magnésio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (hexano/acetato de etila) para obter o composto do título (1,72 g, 31%).

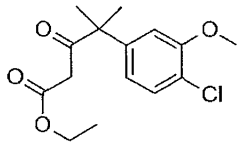
^{1}H-RMN (270 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,37 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,05 (1 H, d, J = 2,1 Hz), 6,97 (1 H, dd, J = 8,2, 2,1 Hz), 3,95 (3 H, s), 1,73 (6 H, s).

Tempo de retenção de HPLC: 2,33 min (condição de análise S)

[Exemplo 394]

Composto I2-2

<u>etil éster de ácido 4-(4-cloro-3-metóxi-fenil)-4-metil-3-oxo-pentanoico</u>



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto K3, o composto do título foi preparado de composto I2-1.

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 7,42 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 6,92 (1 H, d, J = 2,1 Hz), 6,86 (1 H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 4,01 (2 H, q, J = 7,1 Hz), 3,87 (3 H, s), 3,43 (2 H, s), 1,44 (6 H, s), 1,12 (3 H, t, J = 7,2 Hz).

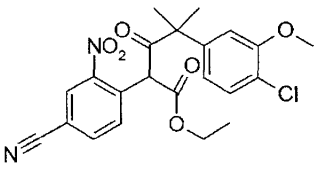
LCMS: m/z 299, 301 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,52, 3,05 min (condição de análise S)

[Exemplo 395]

Composto I2-3

<u>etil éster de ácido 4-(4-cloro-3-metóxi-fenil)-2-(4-ciano-2-nitro-fenil)-4-metil-3-oxo-pentanoico</u>



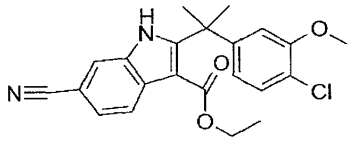
Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto K4, o composto do título foi obtido como um produto bruto de compos-

to I2-2.

[Exemplo 396]

Composto I2-4

etil éster de ácido 2-[1-(4-cloro-3-metóxi-fenil)-1-metil-etil]-6-ciano-1H-indol-3-carboxílico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto K5, o composto do título foi obtido de composto I2-3.

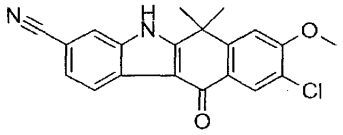
LCMS: m/z 397, 399 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,83 min (condição de análise S)

[Exemplo 397]

Composto I3

9-Cloro-8-metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



(Método 1) Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A4, o composto do título foi obtido de composto I1-2.

(Método 2) Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto L8-1, o composto do título foi obtido de composto I2-4.

^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,79 (1 H, s), 8,27-8,31 (1 H, m), 8,12 (1 H, s), 8,00-8,02 (1 H, m), 7,58-7,63 (1 H, m), 7,51 (1 H, s), 4,03 (3 H, s), 1,80 (6 H, s).

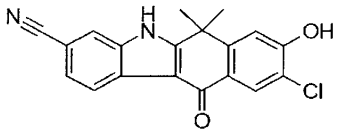
LCMS: m/z 351 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,87 min (condição de análise U)

[Exemplo 398]

Composto I4

9-Cloro-8-hidróxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto E3-2, o composto do título foi preparado de composto I3.

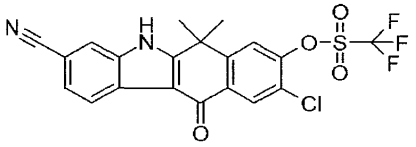
LCMS: m/z 337 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,47 min (condição de análise U)

[Exemplo 399]

Composto I5

9-cloro-3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il éster de ácido trifluoro-metanossulfônico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B1, o composto do título foi preparado de composto I4.

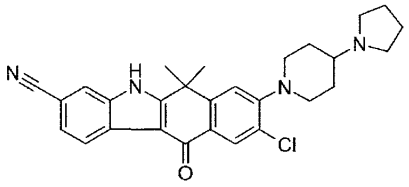
LCMS: m/z 469 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,40 min (condição de análise U)

[Exemplo 400]

Composto I6-1

9-Cloro-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto do título foi preparado de composto I5 e 4-pirrolidin-1-il-piperidina.

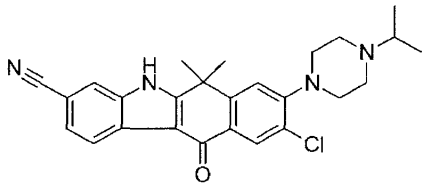
LCMS: m/z 473 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,25 min (condição de análise U)

[Exemplo 401]

Composto I6-2

9-Cloro-8-(4-isopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto do título foi preparado de composto I5.

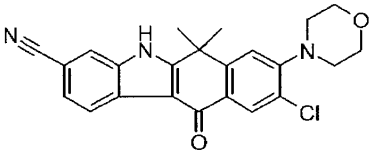
LCMS: m/z 447 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,30 min (condição de análise U)

[Exemplo 402]

Composto I6-3

9-Cloro-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto do título foi preparado de I5 e morfolina.

^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,79 (1 H, s), 8,28 (1 H, d, 8,0 Hz), 8,09 (1 H, s), 8,00 (1 H, s), 7,59 (1 H, d, 8,0 Hz), 7,45 (1 H, s), 3,75-3,81 (4 H, m), 3,13-3,19 (4 H, m), 1,76 (6 H, s)

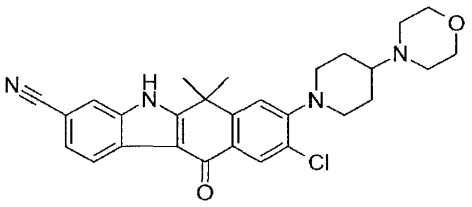
LCMS: m/z 406 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,88 min (condição de análise U)

[Exemplo 403]

Composto I6-4

9-Cloro-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto do título foi preparado de composto I5 e 4-piperidin-4-il-morfolina.

^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,75 (1 H, s), 8,28 (1 H, d, 8,0 Hz), 8,07 (1 H, s), 8,00 (1 H, s), 7,59 (1 H, d, 8,0 Hz), 7,41 (1 H, s), 3,55-3,62 (4 H, m), 3,47-3,56 (4H, m), 2,75-2,86 (2 H, m), 2,45-2,55 (4 H, m), 2,28-2,39 (1 H, m), 1,86-1,96 (2 H, m), 1,76 (6 H, s), 1,52-1,66 (2 H, m)

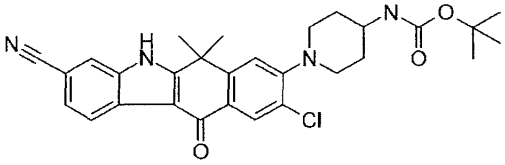
LCMS: m/z 489 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,97 min (condição de análise U)

[Exemplo 404]

Composto I6-5-1

terc-butil éster de ácido [1-(9-cloro-3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperidin-4-il]-carbâmico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto do título foi preparado de composto I5 e terc-butil éster de ácido piperidin-4-il-carbâmico.

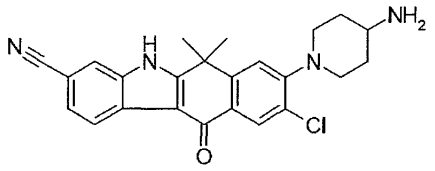
LCMS: m/z 519 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,27 min (condição de análise U)

[Exemplo 405]

Composto I6-5-2

8-(4-Amino-piperidin-1-il)-9-cloro-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A8-1, o composto do título foi preparado de composto I6-5-1.

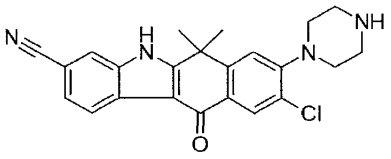
LCMS: m/z 419 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,12 min (condição de análise U)

[Exemplo 406]

Composto I6-6

9-Cloro-6,6-dimetil-11-oxo-8-piperazin-1-il-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto do título foi preparado de composto I5 e piperazina.

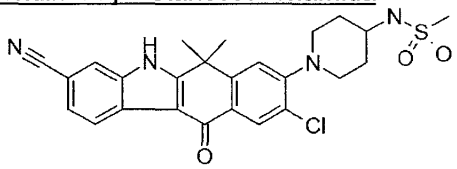
LCMS: m/z 405 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,87 min (condição de análise U)

[Exemplo 407]

Composto I7-1

N-[1-(9-Cloro-3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-piperidin-4-il]-metanossulfonamida



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A9-1, o composto do título foi preparado de composto I6-5-2.

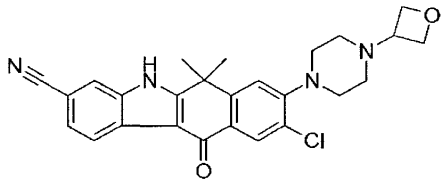
LCMS: m/z 497 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,62 min (condição de análise U)

[Exemplo 408]

Composto I7-2

9-Cloro-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto do título foi preparado de composto I5 e 1-oxetan-3-il-piperazina.

^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,78 (1 H, s), 8,27-8,31 (1 H, m), 8,07-8,09 (1 H, s), 7,99-8,02 (1 H, m), 7,59-7,62 (1 H, m), 7,44-7,46 (1 H, s), 4,54-4,60 (2 H, m), 4,44-4,51 (2 H, m), 3,47-3,55 (1 H, m), 3,16-3,24 (4 H, m), 2,40-2,55 (4 H, m), 1,77 (6H, s)

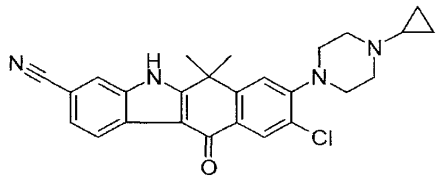
LCMS: m/z 461 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,13 min (condição de análise U)

[Exemplo 409]

Composto I7-3

9-Cloro-8-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto do título foi preparado de composto I5 e 1-ciclopropilpiperazina.

LCMS: m/z 445 $[M+H]^+$

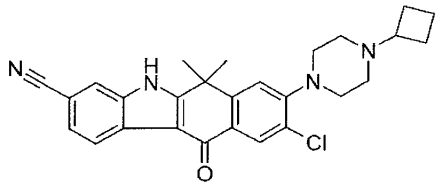
Tempo de retenção de HPLC: 1,97 min (condição de análise U)

[Exemplo 410]

Composto I7-4

9-Cloro-8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-

hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-32, o composto do título foi preparado de composto I6-6 e ciclobutanona.

^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,78 (1 H, s), 8,29 (1 H, d, 8,5 Hz), 8,08 (1 H, s), 8,01 (1 H, s), 7,60 (1 H, d, 8,5 Hz), 7,44 (1 H, s), 3,17-3,15 (4 H, m), 2,83-2,76 (1 H, m), 2,47-2,44 (4 H, m), 2,04-1,97 (2 H, m), 1,82 (2 H, t, 9,8 Hz), 1,77 (6 H, s), 1,70-1,63 (2 H, m)

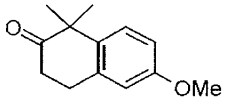
LCMS: m/z 459, 461 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,63 min (condição de análise S)

[Exemplo 411]

Composto J2

6-Metóxi-1,1-dimetil-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A2, o composto do título foi preparado de 6-metóxi-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona e iodometano.

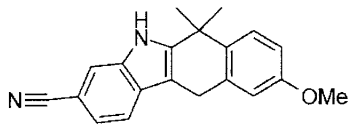
LCMS: m/z 205 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,54 min (condição de análise S)

[Exemplo 412]

Composto J3-1

9-Metóxi-6,6-dimetil-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto E2-1, o composto do título foi preparado de composto J2 e 3-

hidrazino-benzonitrila.

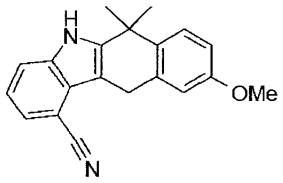
LCMS: m/z 303 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,73 min (condição de análise S)

[Exemplo 413]

Composto J3-2

9-Metóxi-6,6-dimetil-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-1-carbonitrila



Composto J3-2 foi obtido como um subproduto da síntese de composto J3-1.

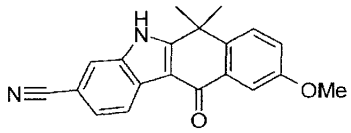
LCMS: m/z 303 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,67 min (condição de análise S)

[Exemplo 414]

Composto J4

9-Metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A4, o composto do título foi preparado de composto J3-1 e o composto J3-2 (mistura).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ : 12,79 (1 H, s), 8,33 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,02 (1 H, s), 7,81 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 7,69 (1 H, d, J = 3,0 Hz), 7,63 (1 H, dd, J = 8,3, 1,4 Hz), 7,28 (1 H, dd, J = 8,7, 3. 0 Hz), 3,87 (3 H, s), 1,74 (6 H, s).

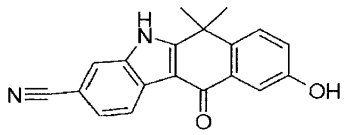
LCMS: m/z 317 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,25 min (condição de análise S)

[Exemplo 415]

Composto J5

9-Hidróxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A6, o composto do título foi preparado de composto J4.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ : 12,75 (1 H, s), 9. 77 (1 H, s), 8,32 (1 H, dd, J = 8,2, 0,7 Hz), 8,01 (1 H, s), 7,68 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 7,62 (1 H, dd, J = 8,2, 1,4 Hz), 7,58 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,10 (1 H, dd, J = 8,6, 2,8 Hz), 1,72 (6 H, s).

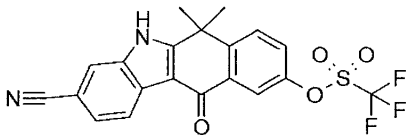
LCMS: m/z 303 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,75 min (condição de análise S)

[Exemplo 416]

Composto J6

3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-9-il éster de ácido trifluoro-metanossulfônico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B1, o composto do título foi preparado de composto J5.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ : 12,95 (1 H, s), 8,31 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,15 (2 H, m), 8,05 (1 H, s), 7,87 (1 H, dd, J = 9,0, 2. 7 Hz), 7,65 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 1,80 (6 H, s).

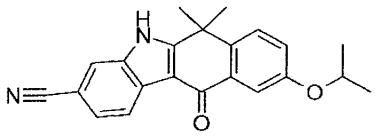
LCMS: m/z 435 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,75 min (condição de análise S)

[Exemplo 417]

Composto J7-1

9-Isopropóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-1, o composto do título foi preparado de composto J4 e isopropanol.

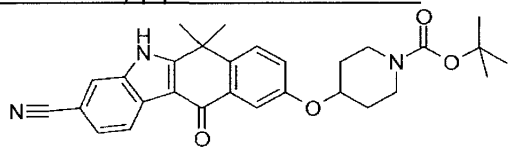
LCMS: m/z 345 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,87 min (condição de análise W)

[Exemplo 418]

Composto J7-2-1

terc-butil éster de ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-9-ilóxi)-piperidina-1-carboxílico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-1, o composto do título foi preparado de composto J5.

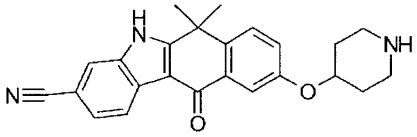
LCMS: m/z 486 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 4,15 min (condição de análise W)

[Exemplo 419]

Composto J7-2-2

6,6-Dimetil-11-oxo-9-(piperidin-4-ilóxi)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A8-1, o composto do título foi preparado de composto J7-2-1.

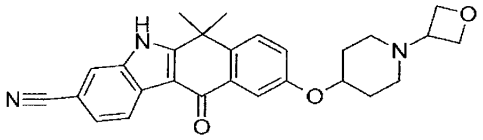
LCMS: m/z 386 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,48 min (condição de análise W)

[Exemplo 420]

Composto J7-2-3

6,6-Dimetil-9-(1-oxetan-3-il-piperidin-4-ilóxi)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-32, o composto do título foi preparado de composto J7-2-2 e oxetan-3-ona.

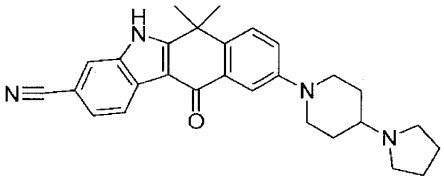
LCMS: m/z 442 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,61 min (condição de análise W)

[Exemplo 421]

Composto J7-3

6,6-Dimetil-11-oxo-9-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-10, o composto do título foi preparado de composto J6 e 4-pirrolidin-1-il-piperidina.

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 13,12 (1 H, s), 8,32 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 8,01 (1 H, s), 7,72 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 7,68 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 7,62 (1 H, dd, J = 8,2, 1,2 Hz), 7,38 (1 H, dd, J = 9,1, 2,8 Hz), 3,90 (2 H, d, J = 11,5 Hz), 2,76 (2 H, t, J = 12,2 Hz), 2,14 (2 H, d, J = 10,9 Hz), 1,91 (4 H, br), 1,74 (6 H, s).

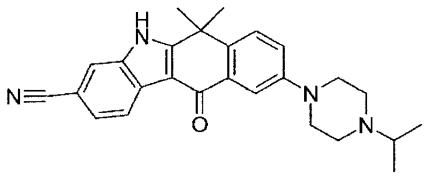
LCMS: m/z 439 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,35 min (condição de análise S)

[Exemplo 422]

Composto J7-4

9-(4-Isopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-10, o composto do título foi preparado de composto J6 e 1-isopropil-piperazina.

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,80 (1 H, s), 8,33 (1 H, d, J = 7. 6 Hz), 8,02 (1 H, s), 7,66 (3 H, m), 7,33 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 3,21 (4 H, br), 2,66 (5 H, m), 1,72 (6 H, s), 1,02 (6 H, d, J = 6,3 Hz).

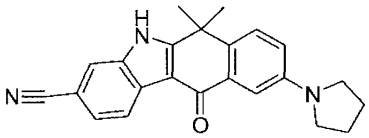
LCMS: m/z 413 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,38 min (condição de análise S)

[Exemplo 423]

Composto J7-5

6,6-Dimetil-11-oxo-9-pirrolidin-1-il-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-10, o composto do título foi preparado de composto J6 e pirrolidina.

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,24 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,91 (1 H, s), 7,59 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 7,45 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,30 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 6,85 (1 H, dd, J = 8,6, 2,8 Hz), 3,31 (4 H, t, J = 6,3 Hz), 1,99 (4 H, t, J = 6. 2 Hz), 1,67 (6 H, s).

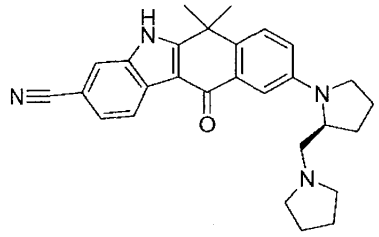
LCMS: m/z 356 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,38 min (condição de análise S)

[Exemplo 424]

Composto J7-6

6,6-Dimetil-11-oxo-9-((S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-10, o composto do título foi preparado de composto J6 e (S)-2-pirrolidin-1-il metil-pirrolidina.

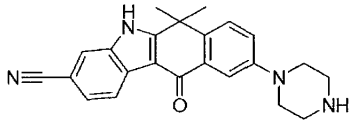
LCMS: m/z 439 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,50 min (condição de análise S)

[Exemplo 425]

Composto J7-7

6,6-Dimetil-11-oxo-9-piperazin-1-il-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-10, o composto do título foi preparado de composto J6 e piperazina.

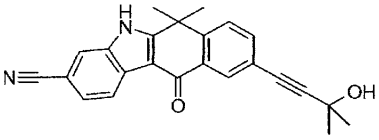
LCMS: m/z 371 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,31 min (condição de análise S)

[Exemplo 426]

Composto J7-8

9-(3-Hidróxi-3-metil-but-1-inil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto E4-2-1, o composto do título foi preparado de composto J6.

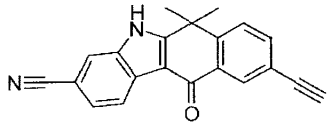
LCMS: m/z 369 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,16 min (condição de análise S)

[Exemplo 427]

Composto J7-9

9-Etinil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto E4-2-2, o composto do título foi preparado de composto J7-8.

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,31 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 8,23 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 8,02 (1 H, d, J = 1,3 Hz), 7,93 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,78 (1 H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,61 (1 H, dd, J = 8,1, 1,3 Hz), 4,31 (1 H, s), 1,77 (6 H, s).

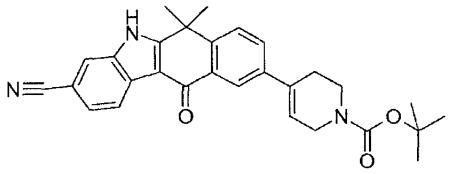
LCMS: m/z 311 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,40 min (condição de análise S)

[Exemplo 428]

Composto J7-10-1

terc-butil éster de ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-9-il)-3,6-di-hidro-2H-piridina-1-carboxílico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-22-1, o composto do título foi preparado de composto J6.

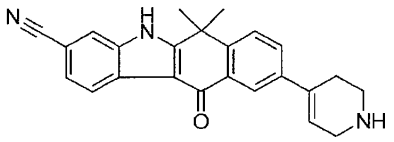
LCMS: m/z 468 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,90 min (condição de análise S)

[Exemplo 429]

Composto J7-10-2

6,6-Dimetil-11-oxo-9-(1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A8-1, o composto do título foi preparado de composto J7-10-1.

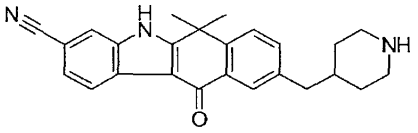
LCMS: m/z 368 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,27 min (condição de análise S)

[Exemplo 430]

Composto J7-11-1

9-(Piperidin-4-ilmetil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-25-1 e o composto B2-25-2, o composto do título foi preparado de composto J6.

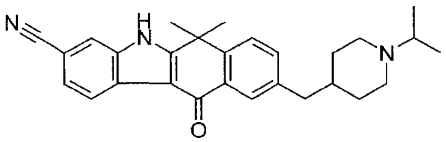
LCMS: m/z 384 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,42 min (condição de análise S)

[Exemplo 431]

Composto J7-11-2

9-(1-Isopropil-piperidin-4-ilmetil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-32, o composto do título foi preparado de composto J7-11-1 e acetona.

^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,79 (1 H, s), 8,33 (1 H, d, 7,9 Hz), 8,01 (1 H, s), 7,98 (1 H, d, 1,8 Hz), 7,79 (1 H, d, 7,9 Hz), 7,61 (1 H, d, 7,9 Hz), 7,51-7,49 (1 H, m), 2,74 (2 H, d, 11,0 Hz), 2,64-2,60 (3 H, m), 2,04

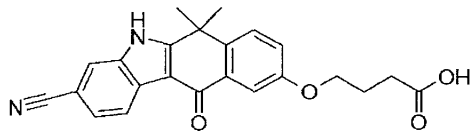
(2 H, t, 10,7 Hz), 1,77 (6 H, s), 1,60-1,51 (3 H, m), 1,23-1,14 (2 H, m), 0,94 (6 H, d, 6,7 Hz)

LCMS: m/z 426 $[M+H]^+$

[Exemplo 432]

Composto J7-12

ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-9-ilóxi)-butírico



9-Hidróxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila (Composto J5, 30 mg, 0,099 mmol), metil éster de ácido 4-bromo-butírico (24,9 μl, 0,198 mmol) e carbonato de césio (64,5 mg, 0,198 mmol) foram dissolvidos em DMA (0,20 ml) e agitados em temperatura ambiente durante 4 horas. Água foi adicionada à solução reacional, que foi em seguida extraída com dietil éter. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e seca sobre sulfato de magnésio anidroso. O sólido amarelo obtido após concentração sob pressão reduzida foi purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (cloreto de metileno/MeOH) para obter metil éster de ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-9-ilóxi)-butírico como um intermediário.

O intermediário foi dissolvido em MeOH (0,50 ml), adicionado com solução aquosa de hidróxido de sódio (6 mol/l) e agitado em temperatura ambiente durante 30 minutos. A solução reacional foi adicionada com ácido clorídrico (3 mol/l), extraída com dietil éter. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e seca sobre sulfato de magnésio anidroso. Após concentração sob pressão reduzida, o sólido branco foi obtido, que foi em seguida lavado com cloreto de metileno para obter o composto do título (19,0 mg, 70%).

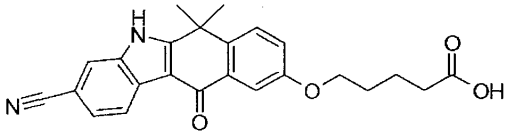
LCMS: m/z 389 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,39 min (condição de análise F)

[Exemplo 433]

Composto J7-13

ácido 5-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-9-ilóxi)-pentanoico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto J7-12, composto J5 e metil éster de ácido 5-bromo-pentanoico foram reagidos para obter o composto alvo (19,5 mg, 64 %).

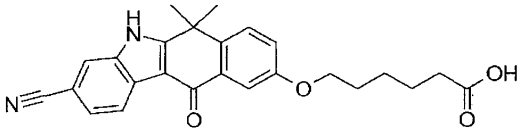
LCMS: m/z 403 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,49 min (condição de análise F)

[Exemplo 434]

Composto J7-14

ácido 6-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-9-ilóxi)-hexanoico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto J7-12, composto J5 e etil éster de ácido 6-bromo-hexanoico foram reagidos para obter o composto alvo (19,6 mg, 66 %).

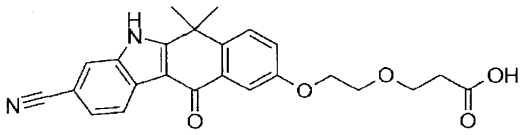
LCMS: m/z 417 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,61 min (condição de análise F)

[Exemplo 435]

Composto J7-15

ácido 3-[2-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-9-ilóxi)-etóxi]-propiônico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-1, composto JJ2 e terc-butil éster de ácido 3-(2-hidróxi-etóxi)-

propiônico foram reagidos para obter terc-butil éster de ácido 3-[2-(3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-9-ilóxi)-etóxi]-propiônico.

O resultante foi dissolvido em DMA (0,30 ml), adicionado com cianeto de cobre (25,5 mg, 0,285 mmol), e agitado a 200°C durante 1 h sob irradiação com micro-onda. A solução reacional foi diluída com acetato de etila, lavada com salmoura saturada e seca sobre sulfato de magnésio anidroso. Os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram dissolvidos em cloreto de metileno (0,75 ml). A solução foi adicionada com TFA (250 μl) e agitada em temperatura ambiente durante 5 min. A seguir, os resíduos obtidos da solução reacional após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (cloreto de metileno/MeOH) para obter o composto do título (5,6 mg, 14%).

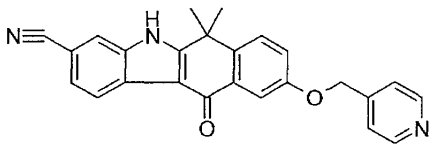
LCMS: m/z 419 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,31 min (condição de análise F)

[Exemplo 436]

Composto J7-16

6,6-Dimetil-11-oxo-9-(piridin-4-ilmetóxi)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-1, o composto do título foi preparado de composto J5 e piridin-4-il-metanol (sólido amarelo pálido, 6,1 mg, 31%).

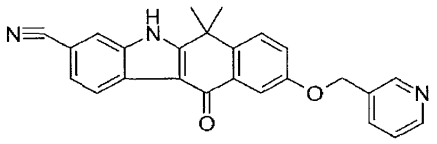
LCMS: m/z 394 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,97 min (condição de análise F)

[Exemplo 437]

Composto J7-17

6,6-Dimetil-11-oxo-9-(piridin-3-ilmetóxi)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto JJ3-1, o composto do título foi preparado de composto J5 e piridin-3-il-metanol (sólido amarelo pálido, 7,9 mg, 38%).

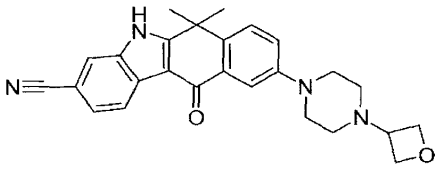
LCMS: m/z 394 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,99 min (condição de análise F)

[Exemplo 438]

Composto J8-1

6,6-Dimetil-9-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-32, o composto do título foi preparado de composto J7-7 e oxetan-3-ona.

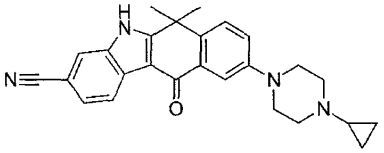
LCMS: m/z 427 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,31 min (condição de análise S)

[Exemplo 439]

Composto J8-2

9-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-32, o composto do título foi preparado de composto J7-7 e (1-etoxiciclopropóxi)trimetilsilano.

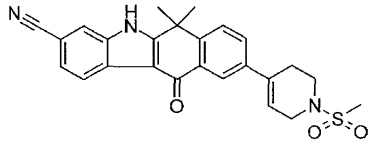
LCMS: m/z 411 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,39 min (condição de análise S)

[Exemplo 440]

Composto J8-3

9-(1-Metanossulfonil-1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A9-1, o composto do título foi preparado de composto J7-10-2.

^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,81 (1 H, s), 8,33 (1 H, d, 7,9 Hz), 8,26 (1 H, d, 2,4 Hz), 8,01 (1 H, s), 7,88-7,81 (2 H, m), 7,61 (1 H, d, 7,9 Hz), 6,36 (1 H, s), 3,93 (2 H, d, 3,0 Hz), 3,45 (2 H, t, 5,8 Hz), 2,97 (3 H, s), 2,73-2,70 (2 H, m), 1,78 (6 H, s)

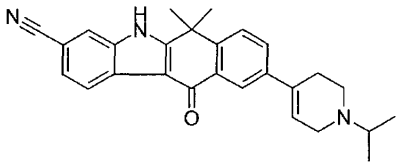
LCMS: m/z 446 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,15 min (condição de análise S)

[Exemplo 441]

Composto J8-4

9-(1-Isopropil-1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-32, o composto do título foi preparado de composto J7-10-2 e acetona.

^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,82 (1 H, s), 8,33 (1 H, d, 7,9 Hz), 8,22 (1 H, d, 1,8 Hz), 8,02 (1 H, s), 7,84 (1 H, d, 8,5 Hz), 7,78 (1 H, dd, 8,2, 2,1 Hz), 7,62 (1 H, d, 7,9 Hz), 6,32 (1 H, t, 3,7 Hz), 3,23-3,20 (2 H, m), 2,83-2,76 (1 H, m), 2,72 (2 H, t, 5,5 Hz), 2,56-2,54 (2 H, m), 1,78 (6 H, s), 1,06 (6 H, d, 6,7 Hz)

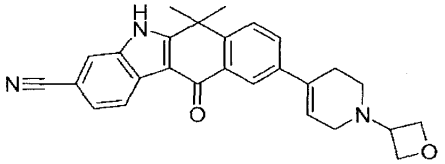
LCMS: m/z 410 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,38 min (condição de análise S)

[Exemplo 442]

Composto J8-5

6,6-Dimetil-9-(1-oxetan-3-il-1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-32, o composto do título foi preparado de composto J7-10-2 e oxetan-3-ona.

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,81 (1 H, br. s), 8,34 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,22 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 8,03 (1 H, s), 7,76-7,90 (2 H, m), 7,64 (1 H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 6,25-6,34 (1 H, m), 4,60 (2 H, dd, J = 6,6, 6,0 Hz), 4,52 (2 H, dd, J = 6,6, 6,0 Hz), 3,57 (1 H, t, J = 6,0 Hz), 3,03 (2 H, m), 2,55 (4 H, m), 1,77 (6 H, s).

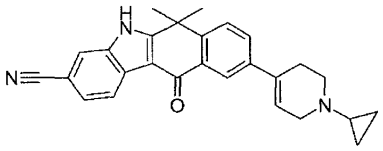
LCMS: m/z 424 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,34 min (condição de análise S)

[Exemplo 443]

Composto J8-6

9-(1-Ciclopropil-1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-32, o composto do título foi preparado de composto J7-10-2 e (1-etoxiciclopropóxi)trimetilsilano.

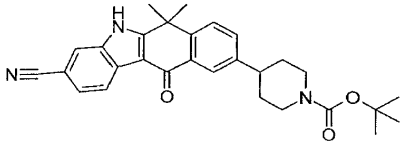
LCMS: m/z 408 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,36 min (condição de análise S)

[Exemplo 444]

Composto J9-1

terc-butil éster de ácido 4-(3-ciano-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-9-il)-piperidina-1-carboxílico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-13-1, o composto do título foi preparado de composto J7-10-1.

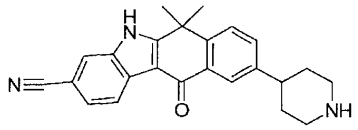
LCMS: m/z 414, 470 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,83 min (condição de análise S)

[Exemplo 445]

Composto J9-2

6,6-Dimetil-11-oxo-9-piperidin-4-il-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A8-1, o composto do título foi preparado de composto J9-1.

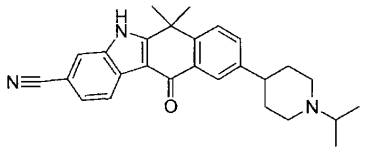
LCMS: m/z 370 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,30 min (condição de análise S)

[Exemplo 446]

Composto J9-3

9-(1-Isopropil-piperidin-4-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A9-1, o composto do título foi preparado de composto J9-2 e 2-

bromopropano.

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,83 (1 H, s), 8,34 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 8,05 (2 H, m), 7,82 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,61 (2 H, m), 3,02 (2 H, br), 2,42 (2 H, br), 1,76 (6 H, s), 1,06 (6 H, d, J = 6,4 Hz).

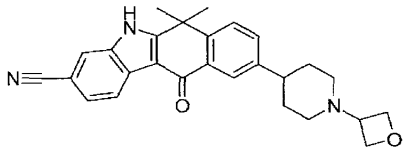
LCMS: m/z 412 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,45 min (condição de análise S)

[Exemplo 447]

Composto J9-4

6,6-Dimetil-9-(1-oxetan-3-il-piperidin-4-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-13-1, o composto do título foi preparado de composto J8-5.

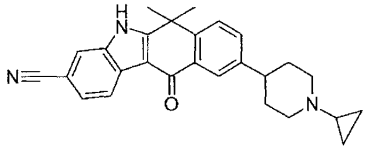
LCMS: m/z 426 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,26 min (condição de análise S)

[Exemplo 448]

Composto J9-5

9-(1-Ciclopropil-piperidin-4-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-13-1, o composto do título foi preparado de composto J8-6.

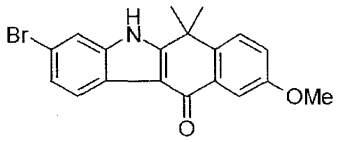
LCMS: m/z 410 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,43 min (condição de análise S)

[Exemplo 449]

Composto JJ1

3-Bromo-9-metóxi-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



6-Metóxi-1,1-dimetil-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona (Composto J2, 2,15 g, 10,5 mmol) e sal de ácido clorídrico de 3-bromofenil-hidrazina (3,11 g, 1,3 eq.) foram dissolvidos em ácido acético (12 mL), e agitados a 100°C durante 2,5 h sob atmosfera de nitrogênio. Após resfriamento, a solução reacional foi adicionada com acetato de etila, lavada com água, solução aquosa saturada de carbonato de hidrogênio de sódio, e salmoura saturada, e seca sobre sulfato de magnésio. Após a filtração, ela foi concentrada sob pressão reduzida. Os resíduos resultantes foram dissolvidos em THF (30 mL) e água (3 mL), adicionados com DDQ (5,96 g, 2,5 eq.) a 0°C, e em seguida agitados em temperatura ambiente durante a noite. A solução reacional foi adicionada com MTBE, lavada com solução aquosa de hidróxido de sódio a 0,5 N e salmoura saturada, e seca sobre sulfato de magnésio. Após filtração e a concentração sob pressão reduzida, os resíduos resultantes foram lavados com MTBE para obter o composto do título (sólido marrom, 1,80 g, 46%).

^{1}H-RMN(270 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,4 (1 H, s), 8,12 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 7,79 (1 H, d, J = 8,9 Hz), 7,67-7,68 (2 H, m), 7,40 (1 H, dd, J = 1,7, 8,6 Hz), 7,26 (1 H, dd, J = 2,6, 8,9 Hz), 3,86 (3 H, s), 1,72 (6 H, s),

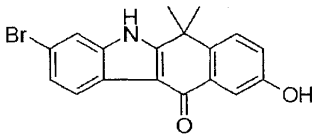
LCMS: m/z 370 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 6,45 min (condição de análise H)

[Exemplo 450]

Composto JJ2

3-Bromo-9-hidróxi-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



3-Bromo-9-metóxi-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Composto JJ1, 1,50 g, 4,05 mmol) e cloreto de piridínio (15,2 g, 32,5 eq.) foram agitados a 160°C durante 12 h sob atmosfera de nitrogênio. Após

resfriamento, água e acetato de etila foram adicionados e a suspensão resultante foi filtrada. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada e seca sobre sulfato de magnésio. Após filtração e a concentração sob pressão reduzida, os resíduos resultantes foram lavados com MTBE para obter o composto do título (sólido marrom, 1,47 g, 100%).

^{1}H-RMN(270 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,4 (1 H, s), 9,71 (1 H, s), 8,11 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,64-7,68 (2 H, m), 7,57 (1 H, d, J = 3,0 Hz), 7,38 (1 H, dd, J = 1,7, 8,2 Hz), 7,07 (1 H, dd, J = 3,0, 8,6 Hz), 1,69 (6 H, s),

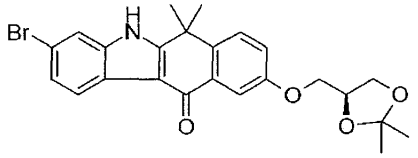
LCMS: m/z 356 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,52 min (condição de análise F)

[Exemplo 451]

Composto JJ3-1

3-Bromo-9-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il metóxi)-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Sob atmosfera de nitrogênio, 3-bromo-9-hidróxi-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Composto JJ2, 356 mg, 1,00 mmol) e trifenilfosfina (317 mg, 1,2 eq.) foram adicionados com THF (3 ml), seguidos por adição gota a gota de ((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metanol (148 μl, 1,2 eq.) e ácido diisopropil azodicarboxílico (252 μl, 1,3 eq.). A mistura foi em seguida agitada a 50°C durante 2 horas. Após resfriamento, a solução reacional foi adicionada com acetato de etila, lavada com salmoura e seca sobre sulfato de magnésio. Após filtração e a concentração sob pressão reduzida, os resíduos resultantes foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/diclorometano) para produzir o sólido, que foi em seguida lavado com diclorometano para obter o composto do título (pó branco, 241,6 mg, 51%).

^{1}H-RMN(270 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,4 (1 H, s), 8,12 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,79 (1 H, d, J = 8,9 Hz), 7,67-7,69 (2 H, m), 7,40 (1 H, dd, J = 1,8, 8,2 Hz), 7,28 (1 H, dd, J = 3,0, 8,9 Hz), 4,41-4,48 (1 H, m), 4,06-4,17 (2 H,

m), 3,79-3,85 (1 H, m), 1,72 (3 H, s), 1,38 (3 H, s), 1,33 (3 H, s),

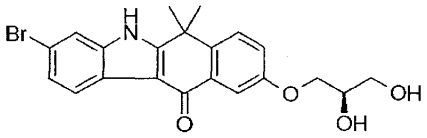
LCMS: m/z 470 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,08 min (condição de análise F)

[Exemplo 452]

Composto JJ3-2

3-Bromo-9-((R)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



3-Bromo-9-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il metóxi)-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Composto JJ3-1, 18,7 mg, 0,0398 mmol) foi dissolvido em metanol (1 mL) e THF (0,3 mL), adicionado com ácido clorídrico a 1 N (5 gotas) e agitado a 50°C durante 1 hora. Após resfriamento, a solução reacional foi concentrada sob pressão reduzida, e os resíduos resultantes foram adicionados com diclorometano, e o sólido foi separado por filtração para obter o composto do título (pó amarelo, 16,8 mg, 98%).

^{1}H-RMN(270 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,43 (1 H, s), 8,12 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 7,78 (1 H, d, J = 8,9 Hz), 7,67-7,70 (2 H, m), 7,40 (2 H, dd, J = 1,8, 8,6 Hz), 7,27 (2 H, dd, J = 2,8, 8,9 Hz), 4,43 (2 H, brs), 4,12 (1 H, dd, J = 9,9, 4,3 Hz), 3,96 (1 H, dd, J = 9,7, 6,1 Hz), 3,85 (1 H, dd, J = 9,9, 5,6 Hz), 3,48 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 1,72 (6 H, s),

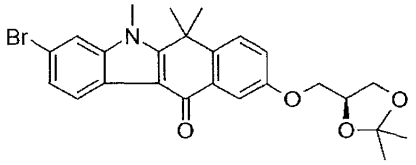
LCMS: m/z 430 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,02 min (condição de análise F)

[Exemplo 453]

Composto JJ4-1

3-Bromo-9-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-5,6,6-trimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



À mistura de 3-bromo-9-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Composto JJ3-1, 33,2 mg, 0,0706 mmol) e hidreto de sódio (60% em óleo, 6,4 mg, 2,3 eq.), DMA (0,55 mL) e iodeto de metila (0,015 mL, 3,4 eq.) foram adicionados sob atmosfera de nitrogênio a 0°C, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A solução reacional foi adicionada com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de magnésio. Após filtração e a concentração sob pressão reduzida, o sólido resultante foi lavado com MTBE para obter o composto do título (sólido branco, 31,2 mg, 91%).

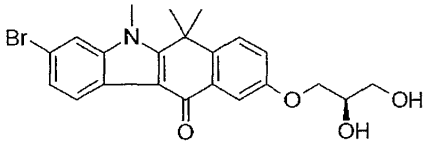
LCMS: m/z 484 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,34 min (condição de análise F)

[Exemplo 454]

Composto JJ4-2

3-Bromo-9-((R)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-5,6,6-trimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto JJ3-2, o composto do título foi preparado de composto JJ4-1 (sólido amarelo, 13,3 mg, 83%).

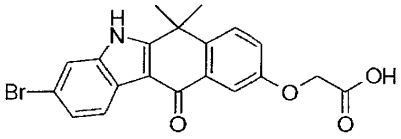
LCMS: m/z 444 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,47 min (condição de análise F)

[Exemplo 455]

Composto JJ5

Ácido (3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-9-ilóxi)-acético



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-1, metil éster de ácido (3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-9-ilóxi)-acético foi preparado de composto JJ2 e metil éster de ácido hidróxi-acético. O resultante foi dissolvido em MeOH (0,35 ml), adicionado com solução aquosa de hidróxido de sódio (6 mol/l), e agitado em temperatura ambiente durante 10 minutos. A solução reacional foi adicionada com ácido clorídrico (3 mol/l), extraída com dietil éter e seca sobre sulfato de magnésio anidroso. Após a concentração sob pressão reduzida, o sólido branco foi obtido, que foi em seguida lavado com cloreto de metileno para obter o composto do título (11,2 mg, 48%).

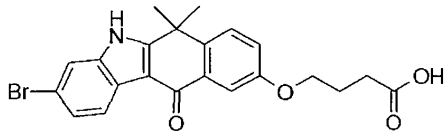
LCMS: m/z 414 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,50 min (condição de análise F)

[Exemplo 456]

Composto JJ6

ácido 4-(3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-9-ilóxi)-butírico



3-Bromo-9-hidróxi-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Composto JJ2, 20 mg, 0,056 mmol), metil éster de ácido 4-bromo-butírico (7,0 μl, 0,056 mmol) e carbonato de césio (36,6 mg, 0,112 mmol) foram dissolvidos em DMA (0,09 ml), e em seguida agitados em temperatura ambiente durante 1 hora. A seguir, metil éster de ácido 4-bromo-butírico (7,0 μl, 0,056 mmol) foi adicionado a isto e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas, seguida por mais agitação a 45°C durante 30 minutos. A solução reacional foi adicionada com água, extraída com dietil éter e seca sobre sulfato de magnésio anidroso. Após a concentração sob pressão reduzida, os resíduos resultantes foram purificados por cromatografia de co-

luna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter metil éster de ácido 4-(3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-9-ilóxi)-butírico. Este composto foi dissolvido em MeOH (0,50 ml), adicionado com solução aquosa de hidróxido de sódio (6 mol/l), e em seguida agitado em temperatura ambiente durante 10 minutos. A solução reacional foi adicionada com ácido clorídrico (3 mol/l), extraída com dietil éter, e seca sobre sulfato de magnésio anidroso e concentrada sob pressão reduzida para obter sólido branco. Este sólido branco foi lavado com cloreto de metileno para obter o composto do título (6,1 mg, 25%).

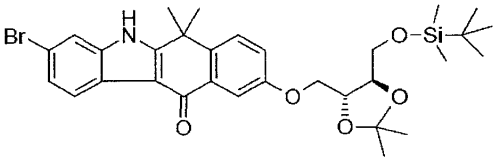
LCMS: m/z 442 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,65 min (condição de análise F)

[Exemplo 457]

Composto JJ7-1

3-Bromo-9-[(4R,5R)-5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il Metóxi]-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto 7-1, o composto do título (sólido branco, 111,5 mg, 65%) foi preparado de composto JJ2 e [(4R,5R)-5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il]-metanol.

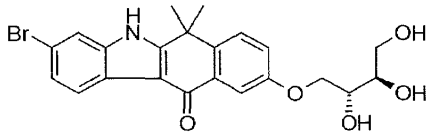
LCMS: m/z 614 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 4,04 min (condição de análise F)

[Exemplo 458]

Composto JJ7-2

3-Bromo-6,6-dimetil-9-((2R,3R)-2,3,4-trihidróxi-butóxi)-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



3-Bromo-9-[(4R,5R)-5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi]-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Composto JJ7-1, 13,7 mg, 0,0223 mmol) foi dissolvido em THF (0,15 mL) e metanol (0,1 mL), adicionado com ácido sulfúrico a 0,5 M (0,05 mL), e em seguida agitado a 60°C durante 3 horas. Após resfriamento, a solução reacional foi adicionada com solução aquosa saturada de carbonato de hidrogênio de sódio e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de magnésio. Após filtração e a concentração sob pressão reduzida, o sólido resultante foi lavado com diclorometano para obter o composto do título (sólido branco, 8,4 mg, 82%).

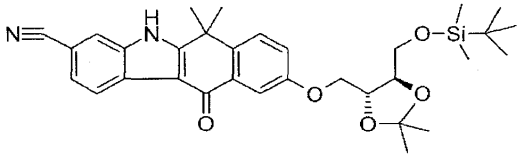
LCMS: m/z 460 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,18 min (condição de análise F)

[Exemplo 459]

Composto JJ8-1

9-[(4R,5R)-5-(Terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A5-2, o composto do título (11,1 mg, 50%) foi preparado de composto JJ7-1 e [(4R,5R)-5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il]-metanol.

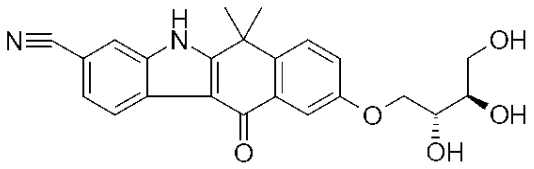
LCMS: m/z 561 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,84 min (condição de análise F)

[Exemplo 460]

Composto JJ8-2

6,6-Dimetil-11-oxo-9-((2R,3R)-2,3,4-trihidróxi-butóxi)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto JJ7-2, o composto do título foi preparado de 9-[(4R,5R)-5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila (Composto JJ8-1) (sólido branco, 7,8 mg, 97%).

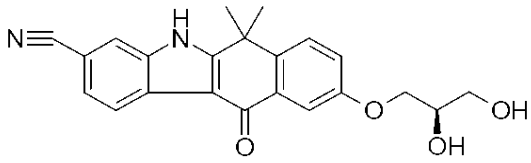
LCMS: m/z 407 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,92 min (condição de análise F)

[Exemplo 461]

Composto JJ9-1

9-((R)-2,3-Di-hidróxi-propóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



3-Bromo-9-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Composto JJ3-1, 49,5 mg, 0,105 mmol) e cianeto de cobre (90%, 35,3 mg, 3,4 eq.) foram adicionados com DMA (0,5 mL), e a mistura foi irradiada com micro-onda a 200°C durante 1 h sob atmosfera de nitrogênio. Após resfriamento, a solução reacional foi adicionada com água e extraída com acetato de etila. As matérias insolúveis foram separadas por filtração, e a camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de magnésio. Após filtração e a concentração sob pressão reduzida, os resíduos resultantes foram purificados por TLC preparativa (metanol/diclorometano) para obter o composto do título (sólido branco, 8,5 mg, 22%).

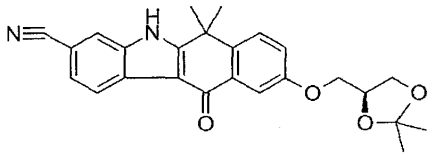
LCMS: m/z 377 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,02 min (condição de análise F)

[Exemplo 462]

Composto JJ9-2

9-((S)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



O composto do título foi obtido como um subproduto da síntese de composto JJ9-1 (sólido branco, 24,8 mg, 57%).

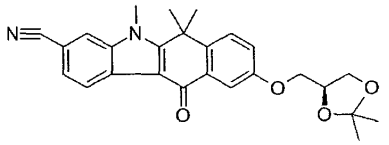
LCMS: m/z 417 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,81 min (condição de análise F)

[Exemplo 463]

Composto JJ9-3

9-((S)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-5,6,6-trimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto JJ4-1, o composto do título foi preparado de 9-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila (Composto JJ9-2) (17,0 mg, 84%).

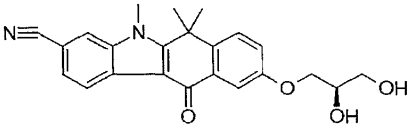
LCMS: m/z 431 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,00 min (condição de análise F)

[Exemplo 464]

Composto JJ9-4

9-((R)-2,3-Di-hidróxi-propóxi)-5,6,6-trimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto JJ3-2, o composto do título foi preparado de 9-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-5,6,6-trimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-

benzo[b]carbazol-3-carbonitrila (JJ9-3) (sólido branco, 12,1 mg, 90%).

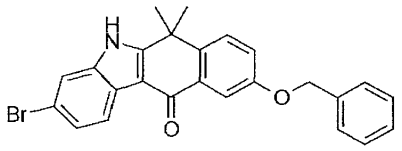
LCMS: m/z 391 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,13 min (condição de análise F)

[Exemplo 465]

Composto JJ10-1

9-Benzilóxi-3-bromo-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-17, o composto do título foi preparado de composto JJ2 e brometo de benzila (18,2 mg, 61%).

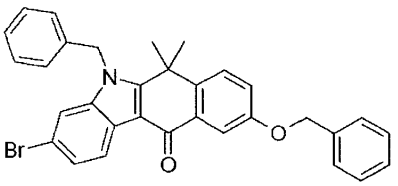
LCMS: m/z 446 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,68 min (condição de análise D)

[Exemplo 466]

Composto JJ10-2

5-Benzil-9-benzilóxi-3-bromo-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



O composto do título foi obtido como um subproduto da síntese de composto JJ10-1 (5,3 mg, 21%).

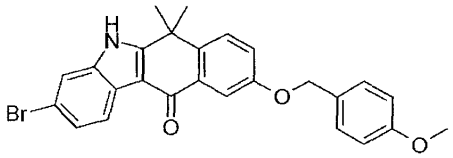
LCMS: m/z 536 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,17 min (condição de análise D)

[Exemplo 467]

Composto JJ10-3

3-Bromo-9-(4-metóxi-benzilóxi)-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-1, o composto do título foi preparado reagindo o composto JJ2 e (4-metoxifenil)-metanol (7,5 mg, 28%).

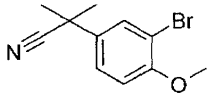
LCMS: m/z 476 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,70 min (condição de análise D)

[Exemplo 468]

Composto K2

2-(3-Bromo-4-metóxi-fenil)-2-metil-propionitrila



À suspensão de THF de terc-butóxido de potássio (15,35 g, 3 eq.), (3-bromo-4-metoxifenil)acetonitrila (Composto K1, 10 g, 0,044 mmol) foi adicionado, e em seguida agitado a 0°C durante 1 hora. Em seguida, iodometano (8,26 ml, 3 eq.) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. À solução reacional, solução aquosa saturada de cloreto de amônio e água foram adicionados seguidos por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter o composto do título (substância oleosa incolor, 11,24 g, 100%).

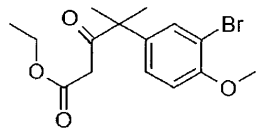
^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 7,69 (1 H, d, J = 2,5 Hz), 7,50 (1 H, dd, J = 8,6, 2,5 Hz), 7,16 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 3,86 (3 H, s), 1,67 (6 H, s).

Tempo de retenção de HPLC: 2,30 min (condição de análise S)

[Exemplo 469]

Composto K3

etil éster de ácido 4-(3-bromo-4-metóxi-fenil)-4-metil-3-oxo-pentanoico



À suspensão de THF de zinco (5,72 g, 2 eq.), ácido metanossulfônico (25,6 μl, 0,01 eq.) foi adicionado, e em seguida agitado a 80°C durante 10 minutos. Em seguida, a solução de THF de 2-(3-bromo-4-metóxi-fenil)-2-metil-propionitrila (10 g, 39,35 mmol) foi adicionada, seguida por adição de bromoacetato de etila (11,07 ml, 1,6 eq.) durante 1 h. A mistura foi também agitada durante 30 minutos. À solução reacional, ácido clorídrico a 4 M foi adicionado, e agitado em temperatura ambiente durante a noite. Após extração com acetato de etila, a camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter o composto do título (substância oleosa laranja, 9,74 g, 72%).

^{1}H-RMN (270 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,46 (1 H, d, J = 2,5 Hz), 7,16 (1 H, dd, J = 8,6, 2,5 Hz), 6,89 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 4,17-4,08 (2 H, m), 3,90 (3 H, s), 3,26 (2 H, s), 1,49 (6 H, s), 1,23 (3 H, t, J = 7,2 Hz).

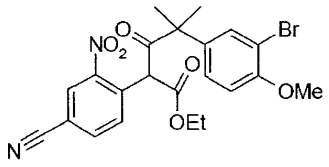
LCMS: m/z 343, 345 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,64 min (condição de análise S)

[Exemplo 470]

Composto K4

etil éster de ácido 4-(3-bromo-4-metóxi-fenil)-2-(4-ciano-2-nitro-fenil)-4-metil-3-oxo-pentanoico



Etil éster de ácido 4-(3-bromo-4-metóxi-fenil)-4-metil-3-oxo-pentanoico (Composto K3, 10,3 g, 30,01 mmol) foi dissolvido em DMF (80 mL), adicionado com carbonato de césio (24,4 g, 2,5 eq.) e 4-cloro-3-nitro-benzonitrila (7,12 g, 1,3 eq.), e em seguida agitado a 45°C durante 4 horas. A solução reacional foi adicionada à solução aquosa a 1 N de ácido hidrocló-

rico, e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e seca sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração, e após concentração sob pressão reduzida o composto do título foi obtido como um produto bruto (substância oleosa amarela).

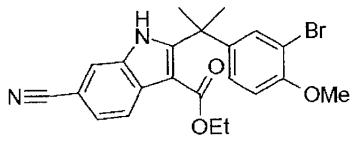
LCMS: m/z 489, 491 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,85, 3,20 min (condição de análise S)

[Exemplo 471]

Composto K5

etil éster de ácido 2-[1-(3-bromo-4-metóxi-fenil)-1-metil-etil]-6-ciano-1H-indol-3-carboxílico



Etil éster de ácido 4-(3-bromo-4-metóxi-fenil)-2-(4-ciano-2-nitro-fenil)-4-metil-3-oxo-pentanoico (Composto K4), que foi obtido do acima, foi dissolvido em THF (140 mL) e água (70 mL), adicionado com $Na_2S_2O_4$ (26,13 g, 5,0 eq.) e agitado a 50°C durante a noite. A solução reacional foi adicionada à salmoura saturada e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com solução aquosa a 1 M de carbonato de potássio e salmoura saturada em ordem, e seca sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cristalização em MeCN (80 ml) para obter o composto do título (sólido amarelo, 8,20 g, 62%).

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,15 (1 H, s), 8,07 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,94 (1 H, s), 7,51 (1 H, dd, J = 8,5, 1,2 Hz), 7,33 (1 H, d, J = 2,1 Hz), 7,03 (1 H, dd, J = 8,7, 2,4 Hz), 6,96 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 3,97 (2 H, q, J = 7,3 Hz), 3,78 (3 H, s), 1,80 (6 H, s), 1,09 (3 H, t, J = 7,2 Hz).

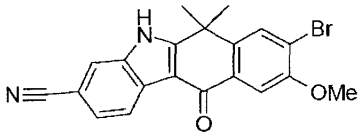
LCMS: m/z 441, 443 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,85 min (condição de análise S)

[Exemplo 472]

Composto K6

8-Bromo-9-metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Ácido pentóxido-metanossulfônico de fósforo (12 mL) foi adicionado com etil éster de ácido 2-[1-(3-bromo-4-metóxi-fenil)-1-metil-etil]-6-ciano-1H-indol-3-carboxílico (Composto K5, 1,0 g, 2,27 mmol), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 20 minutos. A solução reacional foi diluída com MeCN (20 mL), vertida em água (20 mL), e o sólido precipitado foi filtrado para obter o composto do título (sólido amarelo, 763 mg, 85%).

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,84 (1 H, s), 8,32 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 8,15 (1 H, s), 8,03 (1 H, s), 7,77 (1 H, s), 7,64 (1 H, dd, J = 8,2, 1,4 Hz), 3,97 (3 H, s), 1,75 (6 H, s).

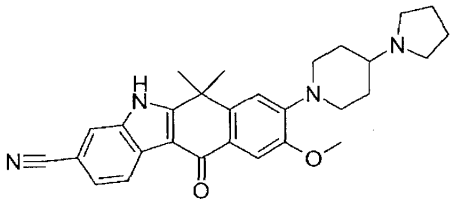
LCMS: m/z 395, 397 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,58 min (condição de análise S)

[Exemplo 473]

Composto K7-1

9-Metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto do título foi preparado de composto K6 e 4-pirrolidin-1-il-piperidina.

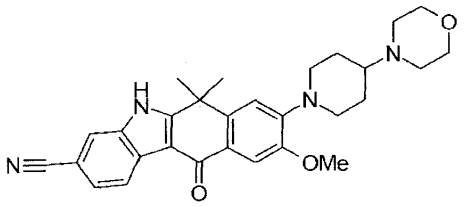
LCMS: m/z 469 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,37 min (condição de análise S)

[Exemplo 474]

Composto K7-2

9-Metóxi-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-1-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto do título foi preparado de composto K6 e 4-piperidin-4-il-morfolina.

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,70 (1 H, s), 8,31 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,99 (1 H, s), 7,63 (1 H, s), 7,60 (1 H, dd, J = 8,2, 1,2 Hz), 7,16 (1 H, s), 3,89 (3 H, s), 3,64 (2 H, brd), 2,72 (2 H, brd), 1,91 (2 H, brd), 1,73 (6 H, s), 1,57 (2 H, brd).

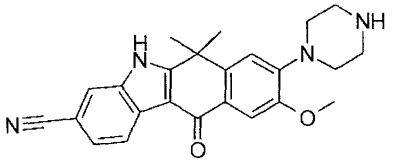
LCMS: m/z 485 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,33 min (condição de análise S)

[Exemplo 475]

Composto K7-3

9-Metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-8-piperazin-1-il-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto alvo foi preparado de composto K6 e piperazina.

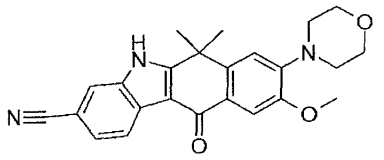
LCMS: m/z 401 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,31 min (condição de análise S)

[Exemplo 476]

Composto K7-4

9-Metóxi-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto do título foi preparado de composto K6 e morfolina.

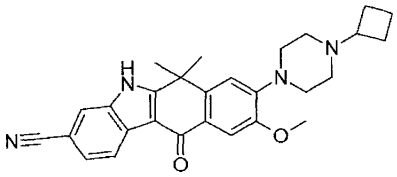
LCMS: m/z 402 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,10 min (condição de análise S)

[Exemplo 477]

Composto K8

8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-9-metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-32, o composto do título foi preparado de composto K7-3 e ciclobutanona.

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,70 (1 H, br. s), 8,31 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,00 (1 H, s), 7,64 (1 H, s), 7,61 (1 H, dd, J = 8,1, 1,3 Hz), 7,16 (1 H, s), 3,88 (3 H, s), 3,60 (1 H, t, J = 6. 2 Hz), 3,10-3,25 (4 H, m), 2,77 (1 H, t, J = 7,1 Hz), 2,35-2,51 (4 H, m), 1,74 (6 H, s), 1,58-2,08 (6 H, m).

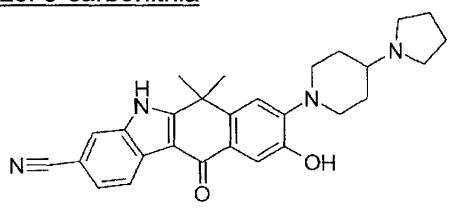
LCMS: m/z 455 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,45 min (condição de análise S)

[Exemplo 478]

Composto K9-1

9-Hidróxi-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



O composto do título foi obtido como um subproduto da síntese de composto K7-1.

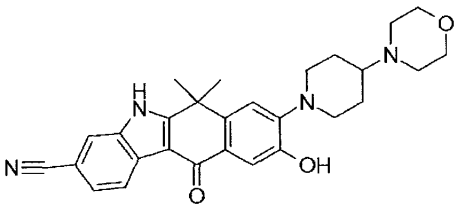
LCMS: m/z 455 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,22 min (condição de análise S)

[Exemplo 479]

Composto K9-2

9-Hidróxi-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto E3-2, o composto do título foi preparado de composto K7-2.

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,65 (1 H, s), 9. 61 (1 H, s), 8,30 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,98 (1 H, s), 7,59-7,56 (2 H, m), 7,10 (1 H, s), 3,71 (2 H, brd, J = 11,2 Hz), 3,60 (4 H, m), 2,66 (2 H, m), 1,88 (2 H, brd, J = 9,7 Hz), 1,71 (6 H, s), 1,57 (2 H, brd).

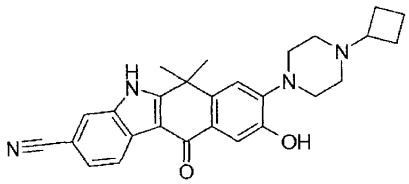
LCMS: m/z 471 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,20 min (condição de análise S)

[Exemplo 480]

Composto K9-3

8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-9-hidróxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto E3-2, o composto do título foi preparado de composto K8.

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,66 (1 H, br. s), 9,67 (1 H, s), 8,31 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,98 (1 H, s), 7,56-7,60 (2 H, m), 7,09 (1 H, s),

3,10-3,24 (4 H, m), 2,77 (1 H, t, J = 7,5 Hz), 2,37-2,49 (4 H, m), 1,52-2,07 (6 H, m), 1,72 (6 H, s).

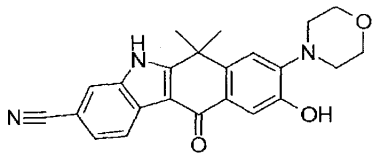
LCMS: m/z 441 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,31 min (condição de análise S)

[Exemplo 481]

Composto K9-4

9-Hidróxi-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto E3-2, o composto do título foi preparado de composto K7-4.

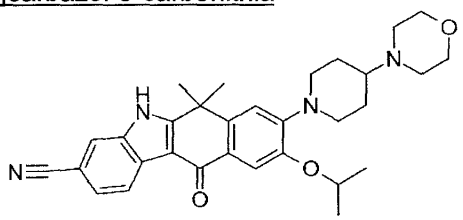
LCMS: m/z 388 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,67 min (condição de análise S)

[Exemplo 482]

Composto K10-1

9-Isopropóxi-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-17, o composto do título foi preparado de composto K9-2 e 2-bromopropano.

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,68 (1 H, s), 8,30 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,99 (1 H, s), 7,60 (2 H, m), 7,14 (1 H, s), 4,72-4,63 (2 H, m), 3,71 (2 H, brd, J = 10,7 Hz), 3,59 (6 H, m), 2,68 (2 H, t, J = 12,9 Hz), 2,27 (2 H, brd), 1,90 (2 H, brd), 1,73 (6 H, s), 1,56 (2 H, br), 1,34 (6 H, d, J = 5,9 Hz).

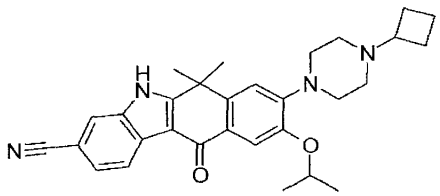
LCMS: m/z 513 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,48 min (condição de análise S)

[Exemplo 483]

Composto K10-2

8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-9-isopropóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-17, o composto do título foi preparado de composto K9-3 e 2-iodopropano.

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,29 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,98 (1 H, s), 7,56-7,63 (2 H, m), 7,14 (1 H, s), 4,62-4,74 (1 H, m), 3,10-3,26 (4 H, m), 2,69-2,85 (1 H, m), 2,35-2,48 (4 H, m), 1,57-2,08 (6 H, m), 1,73 (6 H, s), 1,32 (6 H, d, J = 6,1 Hz).

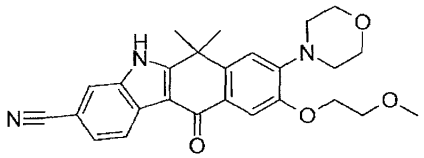
LCMS: m/z 483 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,65 min (condição de análise S)

[Exemplo 484]

Composto K10-3

9-(2-Metóxi-etóxi)-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-17, o composto do título foi preparado de composto K9-4 e 1-bromo-2-metoxietano.

^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,67 (1 H, s), 8,30 (1 H, d, 7,9 Hz), 7,98 (1 H, s), 7,64 (1, s), 7,58 (1 H, d, 7,9 Hz), 7,16 (1 H, s), 4,18-4,22 (2 H, m), 3,72-3,80 (6 H, m), 3,35 (3 H, s), 3,18-3,24 (4 H, s), 1,74 (1 H, s)

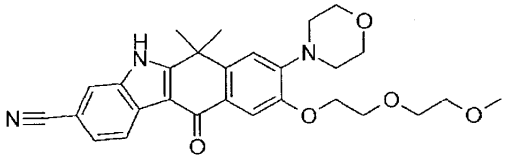
LCMS: m/z 446 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,23 min (condição de análise W)

[Exemplo 485]

Composto K10-4

9-[2-(2-Metóxi-etóxi)-etóxi]-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-17, o composto do título foi preparado de composto K9-4 e 1-bromo-2-(2-metoxietóxi)etano.

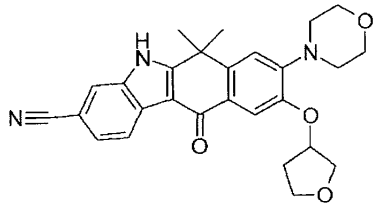
LCMS: m/z 490 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,16 min (condição de análise W)

[Exemplo 486]

Composto K10-5

6,6-Dimetil-8-morfolin-1-il-11-oxo-9-[(S)-(tetra-hidro-furan-3-il)óxi]-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-17, o composto do título foi preparado de composto K9-4 e 3-mesiloxitetra-hidrofurano.

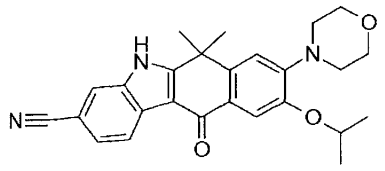
LCMS: m/z 458 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,20 min (condição de análise W)

[Exemplo 487]

Composto K10-6

9-Isopropóxi-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-17, o composto do título foi preparado de composto K9-4 e 2-bromopropano.

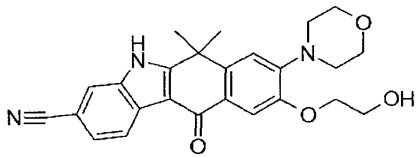
^{1}H-RMN(270 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,70 (1 H, br. s), 8,32-8,29 (1 H, d, 8,08 Hz), 8,00 (1 H, s), 7,63 (1 H, s), 7,62-7,59 (1 H, d, 8,08 Hz), 7,16 (1 H, s), 4,75-4,66 (1 H, m), 3,77 (4 H, m) 3,19 (4 H, m), 1,74 (6 H, s), 1,35 (3 H, s), 1,33 (3 H, s)

LCMS: m/z 430 $[M+H]^+$

[Exemplo 488]

Composto K10-7

9-(2-Hidróxi-etóxi)-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-17, o composto do título foi preparado de composto K9-4 e 2-bromoetanol.

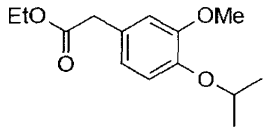
^{1}H-RMN(270 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,71 (1 H, br. s), 8,33-8,30 (1 H, d, 8,08 Hz), 8,00 (1 H, s), 7,63 (1 H, s), 7,62-7,59 (1 H, d, 8,08 Hz), 7,16 (1 H, s), 4. 13-4,09 (2 H, t, 4,61 Hz), 3,81-3,78 (2 H, t, 4,61 Hz), 3,78 (4 H, m) 3,23 (4 H, m), 1,75 (6 H, s)

LCMS: m/z 432 $[M+H]^+$

[Exemplo 489]

Composto L2-1

Éster de acetato de (4-isopropóxi-3-metóxi-fenil)-etila



Éster de acetato de (4-hidróxi-3-metóxi-fenil)-etila (Composto L1-1, 3,0 g, 14,27 mmol) foi dissolvido em DMF (70 mL), adicionado com 2-iodopropano (2,9 mL, 2,0 eq.) e carbonato de potássio (3,94 g, 2,0 eq.), e agitado a 80°C durante a noite. A solução reacional foi adicionada à água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e seca sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter o composto alvo (substância oleosa amarela, 2,61 g, 73%).

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 6,88 (2 H, m), 6,74 (1 H, dd, J = 8,1, 2,1 Hz), 4,52-4,43 (1 H, m), 4,07 (2 H, q, J = 7,1 Hz), 3,72 (3 H, s), 3,56 (2 H, s), 1,23 (6 H, d, J = 6,1 Hz), 1,18 (3 H, t, J = 7,1 Hz).

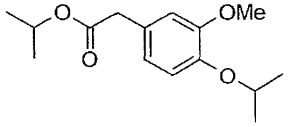
LCMS: m/z 253 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,18 min (condição de análise S)

[Exemplo 490]

Composto L2-2

isopropil éster de ácido (4-isopropóxi-3-metóxi-fenil)-acético



Ácido (4-hidróxi-3-metóxi-fenil)-acético (Composto L1-2, 1,5 g, 8,23 mmol) foi dissolvido em DMF (30 mL), adicionado com 2-iodopropano (3,3 mL, 4,0 eq.) e carbonato de potássio (4,55 g, 4,0 eq.), e agitado a 80°C durante a noite. A solução reacional foi adicionada à água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e seca sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para

obter o composto alvo (substância oleosa amarela, 1,21 g, 55%).

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 6,87 (2 H, s+d), 6,73 (1 H, dd, J = 8,1, 2,1 Hz), 4,94-4,84 (1 H, m), 4,52-4,43 (1 H, m), 3,72 (3H, s), 3,52 (2 H, s), 1,23 (6 H, d, J = 6,1 Hz), 1,18 (6 H, d, J = 6,1 Hz).

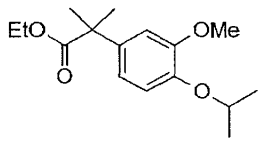
LCMS: m/z 267 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,40 min (condição de análise S)

[Exemplo 491]

Composto L3-1

etil éster de ácido 2-(4-isopropóxi-3-metóxi-fenil)-2-metil-propiônico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto K2, o composto do título foi preparado de composto L2-1.

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 6,90-6,76 (3 H, m), 4,53-4,44 (1 H, m), 4,06 (2 H, q, J = 7,1 Hz), 3,73 (3 H, s), 1,47 (6 H, s), 1,23 (6 H, d, J = 6,1 Hz), 1,12 (3 H, t, J = 7,0 Hz).

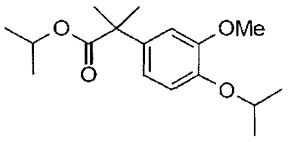
LCMS: m/z 281 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,57 min (condição de análise S)

[Exemplo 492]

Composto L3-2

isopropil éster de ácido 2-(4-isopropóxi-3-metóxi-fenil)-2-metil-propiônico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto K2, o composto do título foi preparado de composto L2-2.

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 6,88 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 6,79 (2 H, m), 4,94-4,84 (1 H, m), 4,53-4,44 (1 H, m), 3,72 (3 H, s), 1,45 (6 H, s), 1,23 (6 H, d, J = 6,1 Hz), 1,12 (6 H, d, J = 6,3 Hz).

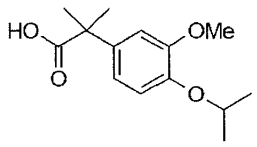
LCMS: m/z 295 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,75 min (condição de análise S)

[Exemplo 493]

Composto L4

ácido 2-(4-isopropóxi-3-metóxi-fenil)-2-metil-propiônico



Etil éster de ácido 2-(4-isopropóxi-3-metóxi-fenil)-2-metil-propiônico (Composto L3-1, 1,45 g, 5,17 mmol) foi dissolvido em THF (13 mL) e EtOH (13 mL), adicionado com solução aquosa a 1 N de hidróxido de sódio (10,3 mL, 2,0 eq.), e agitado a 80°C durante a noite. A solução reacional foi adicionada à água e extraída com acetato de etila. A camada aquosa foi acidificada usando solução aquosa a 1 N de ácido hidroclórico, extraída com acetato de etila, lavada com salmoura saturada e seca sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter o composto alvo (sólido branco, 1,10 g, 84%).

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,26 (1 H, s), 6,90-6,80 (3 H, m), 4,49 (1 H, m), 3,73 (3 H, s), 1,45 (6 H, s), 1,23 (6 H, d, J = 6,1 Hz).

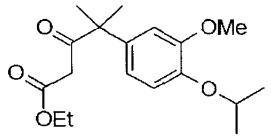
LCMS: m/z 253 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,83 min (condição de análise S)

[Exemplo 494]

Composto L5

etil éster de ácido 4-(4-isopropóxi-3-metóxi-fenil)-4-metil-3-oxo-pentanoico



Ácido 2-(4-isopropóxi-3-metóxi-fenil)-2-metil-propiônico (Composto L4, 1,4 g, 5,55 mmol) foi adicionado com cloreto de tionila (10 mL), e

em seguida agitado em temperatura ambiente durante 5 h. De acordo com a concentração sob pressão reduzida, cloreto de tionila não reagido foi removido para obter o cloreto de ácido correspondente.

Ao MeCN (40 mL), sal de potássio de monoetil éster de ácido malônico (1,98 g, 2,1 eq.), trietilamina (2,47 mL, 3,2 eq.), e cloreto de magnésio (1,32 g, 2,5 eq.) foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. À solução reacional, solução de MeCN (15 mL) do cloreto de ácido preparada do acima foi adicionada gota a gota. Após a conclusão da adição gota a gota, a mistura foi também agitada em temperatura ambiente durante durante a noite. MeCN foi removido por destilação e concentrado sob pressão reduzida, e os resíduos resultantes foram adicionados com solução aquosa a 1 N de ácido hidroclórico, extraídos com tolueno, lavados com salmoura saturada, e secados sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter o composto alvo (substância oleosa amarela, 1,45 g, 81%).

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 6,94 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 6,76 (2 H, m), 4,56-4,47 (1 H, m), 4,00 (2 H, q, J = 7,1 Hz), 3,74 (3 H, s), 3,38 (2 H, s), 1,41 (6 H, s), 1,24 (6 H, d, J = 6,1 Hz), 1,12 (3 H, t, J = 7,3 Hz).

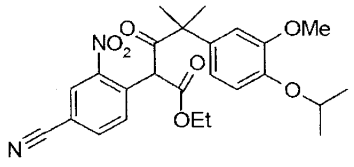
LCMS: m/z 323 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,45, 3,03 min (condição de análise S)

[Exemplo 495]

Composto L6

etil éster de ácido 2-(4-ciano-2-nitro-fenil)-4-(4-isopropóxi-3-metóxi-fenil)-4-metil-3-oxo-pentanoico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto K4, o composto do título foi preparado de composto L5.

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,35 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 8,14

(1 H, dd, J = 8,2, 1,9 Hz), 7,67 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 6,68 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,59 (1 H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 6,45 (1 H, d, J = 2,1 Hz), 5,44 (1 H, s), 4,43 (1 H, m), 4,09 (2 H, q, J = 7,1 Hz), 3,53 (3 H, s), 1,59 (3 H, s), 1,35 (3 H, s), 1,24 (6 H, dx2), 1,13 (3 H, t, J = 7,1 Hz).

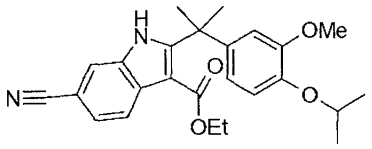
LCMS: m/z 469 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,85, 3,10 min (condição de análise S)

[Exemplo 496]

Composto L7

etil éster de ácido 6-ciano-2-[1-(4-isopropóxi-3-metóxi-fenil)-1-metil-etil]-1H-indol-3-carboxílico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto K5, o composto do título foi preparado de composto L6.

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,04 (1 H, s), 8,05 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,93 (1 H, s), 7,49 (1 H, dd, J = 8,4, 1,5 Hz), 6,79 (2 H, m), 6,54 (1 H, dd, J = 8,3, 1,9 Hz), 4,43 (1 H, t, J = 6,1 Hz), 3,94 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 3,65 (3 H, s), 1,81 (6 H, s), 1,21 (6 H, d, J = 5,9 Hz), 1,05 (3 H, t, J = 7,1 Hz).

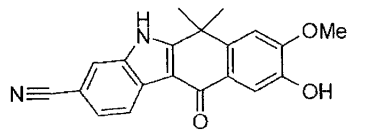
LCMS: m/z 421 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,82 min (condição de análise S)

[Exemplo 497]

Composto L8-1

9-Hidróxi-8-metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Etil éster de ácido 6-ciano-2-[1-(4-isopropóxi-3-metóxi-fenil)-1-metil-etil]-1H-indol-3-carboxílico (Composto L7, 1,25 g, 2,97 mmol) foi dissolvido em MeCN (18 mL), adicionado com ácido metanossulfônico (3,75 mL),

e em seguida agitado a 50°C durante 8 h. Hexano foi adicionado à solução reacional, e o sólido precipitado foi filtrado para obter o composto do título (sólido amarelo, 185 mg, 19%).

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,67 (1 H, s), 8,30 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,99 (1 H, s), 7,59 (2 H, m), 7,28 (1 H, s), 3,93 (3 H, s), 1,75 (6 H, s).

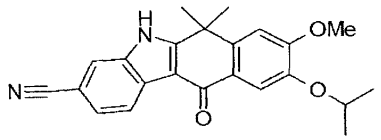
LCMS: m/z 333 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,73 min (condição de análise S)

[Exemplo 498]

Composto L8-2

9-Isopropóxi-8-metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Ao filtrado obtido da síntese de composto L8-1, água foi adicionada e a extração foi realizada com acetato de etila. O resultante foi lavado com salmoura saturada e seco sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e a concentração foi realizada sob pressão reduzida para obter o composto alvo (amorfo vermelho, 830 mg, 75%).

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,72 (1 H, s), 8,31 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,01 (1 H, d, J = 0,7 Hz), 7,66 (1 H, s), 7,61 (1 H, dd, J = 8,2, 1,4 Hz), 7,33 (1 H, s), 4,65 (1 H, m), 3,93 (3 H, s), 1,77 (6 H, s), 1,32 (6 H, d, J = 6,1 Hz).

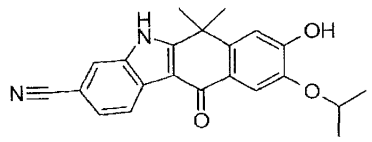
LCMS: m/z 375 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,38 min (condição de análise S)

[Exemplo 499]

Composto L9

8-Hidróxi-9-isopropóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto E3-2, o composto do título foi preparado de composto L8-2.

^{1}H-RMN (270 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,69 (1 H, s), 9,69 (1 H, s), 8,30 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,99 (1 H, s), 7,65 (1 H, s), 7,60 (1 H, dd, J = 8,2, 1,2 Hz), 7,17 (1 H, s), 4,64 (1 H, m), 1,69 (6 H, s), 1,32 (6 H, d, J = 6,1 Hz).

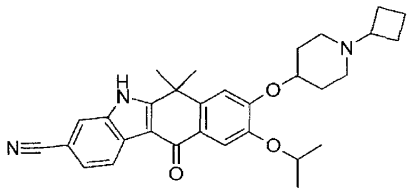
LCMS: m/z 361 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,20 min (condição de análise S)

[Exemplo 500]

Composto L10-1

8-(1-Ciclobutil-piperidin-4-ilóxi)-9-isopropóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-1, o composto do título foi preparado de composto L9 e 1-ciclobutilpiperidin-4-ol.

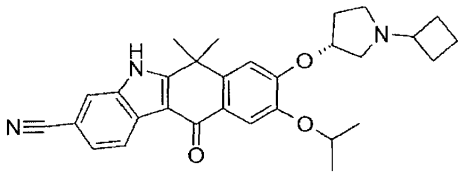
^{1}H-RMN(270 MHz, $CDCl_3$) δ : 9,31 (1 H, br. s), 8,54-8,50 (1 H, d, 8,08 Hz), 7,90 (1 H, s), 7,77 (1 H, s), 7,59-7,55 (1 H, m), 7,09 (1 H, s), 4,70-4,61 (1 H, m), 4,52-4,43 (1 H, m), 2,79-2,73 (1 H, m), 2,70-2,60 (2 H, m), 2,25-2,16 (2 H, m), 2,09-1,99 (4 H, m), 1,98-1,88 (4 H, m), 1,77 (6 H, s), 1,72-1,58 (2 H, m), 1,39 (3 H, s), 1,37 (3 H, s)

LCMS: m/z 498 $[M+H]^+$

[Exemplo 501]

Composto L10-2

8-((R)-1-Ciclobutil-pirrolidin-3-ilóxi)-9-isopropóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-1, o composto do título foi preparado de composto L9 e (S)-1-ciclobutilpirrolidin-3-ol.

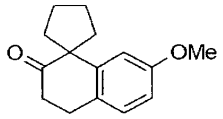
^{1}H-RMN(270 MHz, $CDCl_3$) δ : 10,63 (1 H, br. s), 8,51-8,48 (1 H, d, 8,08 Hz), 7,89 (1 H, s), 7,85 (1 H, s), 7,55-7,51 (1 H, m), 6,99 (1 H, s), 5,03-4,97 (1 H, m), 4,71-4,62 (1 H, m), 3,07-292 (2 H, m), 2,84-2,73 (2 H, m), 2,64-2,53 (1 H, m), 2,36-2,23 (2 H, m), 2,10-1,97 (2 H, m), 1,83-1,67 (2 H, m), 1,78 (6 H, s), 1,53-1,46 (2 H, m), 1,39 (3 H, s), 1,37 (3 H, s)

LCMS: m/z 484 $[M+H]^+$

[Exemplo 502]

Composto M1

7-Metóxi-3,4-di-hidro-2H-spiro[ciclopentano-1,1'-naftalen]-2-ona



À solução de THF (300 ml) de 7-metóxi-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona (Composto A1, 0,5 g, 2,84 mmol), hidreto de sódio (36,4 mg, 2,2 eq.) foi adicionado a 0°C. Após agitar durante 20 min, 1,4-dibromobutano (0,74 ml, 1,2 eq.) foi adicionado gota a gota a isto, e a mistura foi agitada a 80°C durante 4 horas. À solução reacional, solução aquosa saturada de cloreto de amônio foi adicionada seguida por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de amônio e seca sobre sulfato de magnésio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter o composto do título (sólido amarelo, 0,31 g, 47%).

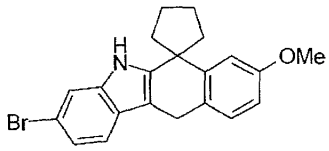
^{1}H-RMN($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1,79-1,92 (6 H, m), 2,42-2,27 (m, 2 H), 3,03 (t, 2 H, J = 6,5 Hz), 3,81 (t, 2 H, J = 6,5 Hz), 3,81 (s, 3 H), 6,73 (dd, 1 H, J = 2,7 Hz, 8,0 Hz), 6,83 (d, 1 H, J = 2,7 Hz), 7,09 (d, 1 H, J = 8,0 Hz)

LCMS: m/z 231 $[M+H]^+$

[Exemplo 503]

Composto M2

3-Bromo-8-metóxi-5,11-di-hidrospiro[benzo[b]carbazol-6,1'-ciclopentano]



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A3-1, o composto do título foi preparado de composto M1 e (3-bromo-fenil)-hidrazina.

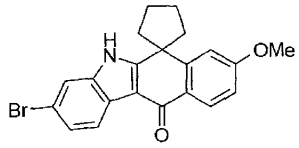
LCMS: m/z 380, 382 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,90 min (condição de análise Y)

[Exemplo 504]

Composto M3

3-Bromo-8-metoxiespiro[benzo[b]carbazol-6,1'-ciclopentan]-11(5H)-ona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A4, o composto do título foi preparado de composto M2.

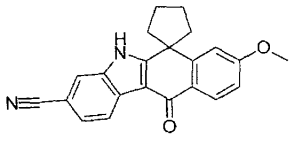
^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 2,11-2,51 (8 H, m), 3,91 (s, 3 H), 6,98 (dd, 1 H, J = 2,3 Hz, 8,8 Hz), 7,01 (d, 1 H, J = 2,3 Hz), 7,41 (dd, 1 H, J = 1,5 Hz, 8,4 Hz), 7,57 (d, 1 H, J = 1,5 Hz), 8,30 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 8,35 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,69 (s, 1 H)

LCMS: m/z 396, 398 $[M+H]^+$

[Exemplo 505]

Composto M4

8-Metóxi-11-oxo-5,11-di-hidrospiro[benzo[b]carbazol-6,1'-ciclopentano]-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A5-2, o composto do título foi preparado de composto M3.

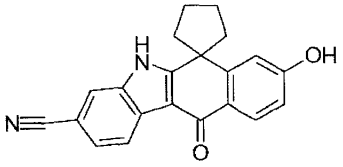
^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 2,14-2,37 (m, 8 H), 3,90 (s, 3 H), 7,05-7,10 (m, 2 H), 7,60 (dd, 1 H, J = 1,5 Hz, 8,4 Hz), 7,95 (s, 1 H), 8,13 (d, 1 H, J = 9,5 Hz), 8,30 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 12,24 (s, 1 H)

LCMS: m/z 343 $[M+H]^+$

[Exemplo 506]

Composto M5

8-Hidróxi-11-oxo-5,11-di-hidrospiro[benzo[b]carbazol-6,1'-ciclopentano]-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A6, o composto do título foi preparado de composto M4.

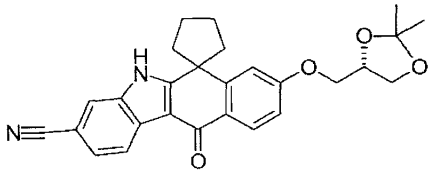
^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) δ : 2,06-2,39 (m, 8 H), 6,87 (dd, 1 H, J = 1,9 Hz, 8,8 Hz), 6,90 (d, 1 H, J = 1,9 Hz), 7,57 (dd, 1 H, J = 1,1 Hz, 8,0 Hz), 7,95 (s, 1 H), 8,02 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 8,30 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 10,29 (s, 1H), 12,25 (s, 1 H)

LCMS: m/z 329 $[M+H]^+$

[Exemplo 507]

Composto M6-1

(S)-8-((2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metóxi)-11-oxo-5,11-di-hidroespiro[benzo[b]carbazol-6,1'-ciclopentano]-3-carbonitrila



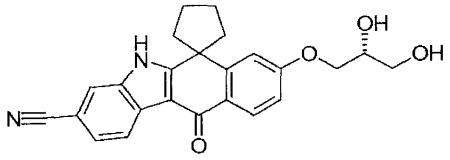
Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-17, o composto do título foi preparado como um produto bruto de composto M5 e metil éster de (R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ila de ácido to-

lueno-4-sulfônico

[Exemplo 508]

Composto M6-2

(R)-8-(2,3-Di-hidroxipropóxi)-11-oxo-5,11-di-hidroespiro[benzo[b]carbazol-6,1'-ciclopentano]-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-14-2, o composto do título foi preparado de composto M6-1.

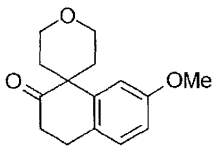
LCMS: m/z 403 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,88 min (condição de análise U)

[Exemplo 509]

Composto N1

7-Metóxi-2',3,3',4,5',6'-hexaidro-2H-espiro[naftaleno-1,4'-piran]-2-ona



À solução de THF (300 ml) de 7-metóxi-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona (Composto A1, 20 g, 0,11 mol), hidreto de sódio (9,9 g, 3,7 eq.) foi adicionado a 0°C. Após agitar durante 10 min, 1-bromo-2-(2-bromo-etóxi)-etano (19 ml, 12 eq.) foi adicionado gota a gota a isto, e a mistura foi agitada a 80°C durante 3 horas. À solução reacional, solução aquosa saturada de cloreto de amônio foi adicionada e a extração foi realizada duas vezes com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter o composto do título (sólido branco, 13 g, 51%).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 2,07 (4 H, m), 2,70 (t, 2 H, 6,8

Hz), 3,12 (t, 2 H, 6,8 Hz), 3,81 (s, 3 H), 3,89 (m, 4 H), 6,75 (dd, 1 H, 2,6 Hz, 8,3 Hz), 6,9 (d, 1 H, 2,6 Hz), 7,0 (d, 1H, 8,3 Hz)

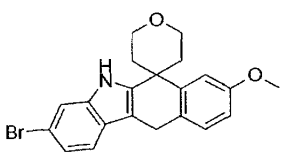
LCMS: m/z 247 $[M+H]^+$

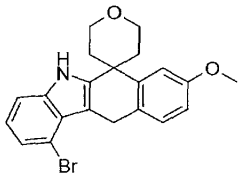
[Exemplo 510]

Composto N2-1, composto N2-2

3-Bromo-8-metóxi-2',3',5,5',6',11-hexaidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]

1-Bromo-8-metóxi-2',3',5,5',6',11-hexaidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]



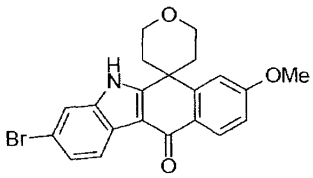


Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A3-1, o composto do título foi preparado como uma mistura de composto N1.

[Exemplo 511]

Composto N3

3-Bromo-8-metóxi-2',3',5',6'-tetra-hidrospiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-11(5H)-ona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A4, o composto do título foi preparado de composto N2-1.

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,9 (2 H, m), 2,4 (m, 2 H), 3,9 (s, 3 H), 4,0 (m, 2 H), 4,2 (m, 2 H), 7,1 (dd, 1 H, 2,2 Hz, 8,7 Hz), 7,3 (m, 2 H), 7,8 (d, 1 H, 2,2 Hz), 8,1 (d, 2 H, 8,7 Hz), 11,8 (s, 1 H)

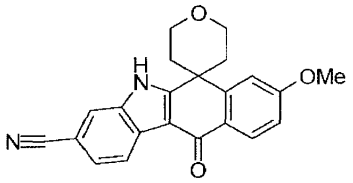
LCMS: m/z 413$(M+1)^+$

[Exemplo 512]

Composto N4

8-Metóxi-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexaidrospiro[benzo[b]carbazol-

6,4'-piran]-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A5-2, o composto do título foi preparado de composto N3.

^{1}H-RMN(300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,9 (m, 2 H), 2,4 (m, 2 H), 3,9 (s, 3 H), 4,0 (m, 2 H), 4,1 (m, 2 H), 7,1 (dd, 1 H, 2,2 Hz, 8,7 Hz), 7,4 (d, 1 H, 2,2 Hz), 7,6 (dd, 1 H, 1,5 Hz, 8,3 Hz), 8,0 (s, 1 H), 8,1 (d, 1 H, 8,7 Hz), 8,3 (d, 1H, 8,3 Hz), 12,2 (s, 1 H)

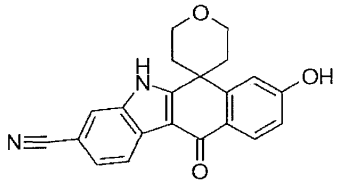
LCMS: m/z 359 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,80 min (condição de análise U)

[Exemplo 513]

Composto N5

8-Hidróxi-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexaidrospiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A6, o composto do título foi preparado de composto N4.

^{1}H-RMN(300 MHz, DMSO-d_6) d ppm 2,0 (m, 2 H), 2,3 (m,. 2 H), 4,0 (m, 2 H), 4,1 (m, 2 H), 6,9 (dd, 1 H, 1,9 Hz, 8,3 Hz), 7,3 (d, 1 H, 1,9 Hz), 7,6 (dd, 1 H, 1,5 Hz, 8,3 Hz), 8,0 (s, 1H), 8,1 (d, 1 H, 8,3 Hz), 8,3 (d, 1 H, 8,3 Hz), 10,3 (s, 1 H), 12,2 (s, 1 H)

LCMS: m/z 345 $[M+H]^+$

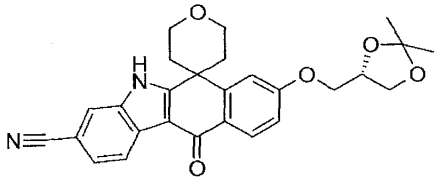
Tempo de retenção de HPLC: 2,37 min (condição de análise U)

[Exemplo 514]

Composto N6-1-1

(S)-8-((2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metóxi)-11-oxo-

2',3',5,5',6',11-hexaidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-1, o composto do título foi preparado de composto N6-2 e (S)-2,2-dimetil-4-p-toliloximetil-[1,3]dioxolana.

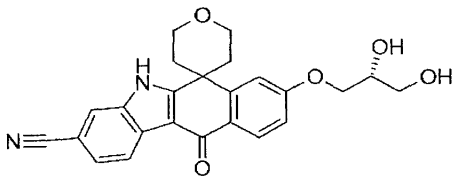
LCMS: m/z 459 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,93 min (condição de análise Y)

[Exemplo 515]

Composto N6-1-2

(R)-8-(2,3-Di-hidroxipropóxi)-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexaidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-14-2, o composto do título foi preparado de composto N6-1-1.

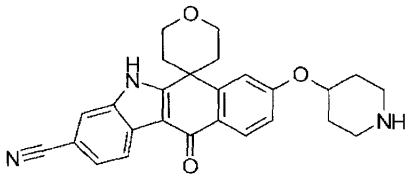
LCMS: m/z 419 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,52 min (condição de análise S)

[Exemplo 516]

Composto N6-2

11-oxo-8-(piperidin-4-ilóxi)-2',3',5,5',6',11-hexaidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-1 e o composto A8-1, o composto do título foi preparado de com-

posto N5.

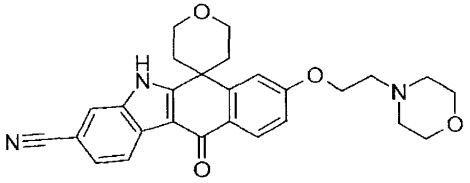
LCMS: m/z 428 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,38 min (condição de análise S)

[Exemplo 517]

Composto N6-3

8-(3-Morfolinoetóxi)-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexaidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A8-17, o composto do título foi preparado de composto N5.

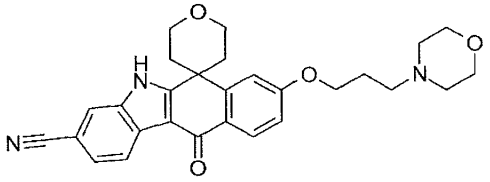
LCMS: m/z 458 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,33 min (condição de análise S)

[Exemplo 518]

Composto N6-4

8-(3-Morfolinopropóxi)-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexaidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A8-17, o composto do título foi preparado de composto N5.

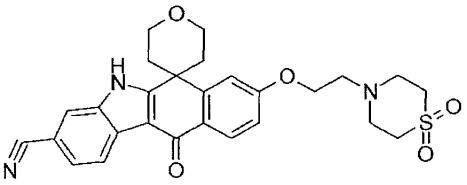
LCMS: m/z 472 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,41 min (condição de análise S)

[Exemplo 519]

Composto N6-5

dimetilamida de ácido 3-ciano-8-[2-(1,1-dióxo-tiomorfolin-4-il)-etóxi]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-9-sulfônico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A8-17, o composto do título foi preparado de composto N5.

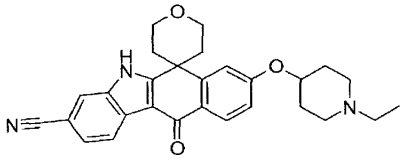
LCMS: m/z 506 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,53 min (condição de análise S)

[Exemplo 520]

Composto N6-6

8-(1-Etilpiperidin-4-ilóxi)-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexaidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-1, o composto do título foi preparado de composto N6-2.

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,02 (3 H, t, 7,25 Hz), 1,18 (2 H, m), 1,71 (2 H, m), 1,97 (4 H, m), 2,27 (2 H, m), 2,38 (3 H, m), 2,71 (2 H, m), 4,03 (2 H, m), 4,21 (2 H, m), 4,66 (1 H, s), 7,13 (1 H, dd, 8,77 Hz, 1,91 Hz), 7,39 (1 H, bs, 1,91 Hz), 7,60 (1 H, d, 8,40 Hz), 8,07 (1 H, s), 8,15 (1 H, d, 8,40 Hz), 8,37 (1 H, d, 8,01 Hz), 12,2 (1 H, s).

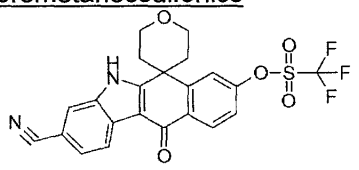
LCMS: m/z 456 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,48 min (condição de análise S)

[Exemplo 521]

Composto N7

3-ciano-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexaidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-8-ila de ácido trifluorometanossulfônico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B1, o composto do título foi preparado de composto N5.

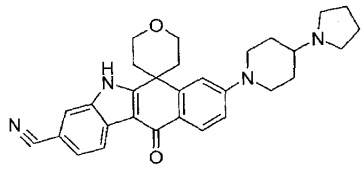
LCMS: m/z 477 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,58 min (condição de análise Y)

[Exemplo 522]

Composto N8-1

11-oxo-8-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-2',3',5,5',6',11-hexaidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto do título foi preparado de composto N7 e 4-pirrolidin-1-il-piperidina.

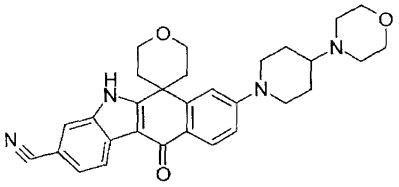
LCMS: m/z 481 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,75 min (condição de análise U)

[Exemplo 523]

Composto N8-2

8-(4-Morfolinopiperidin-1-il)-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexaidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto do título foi preparado de composto N7 e 4-piperidin-4-il-morfolina.

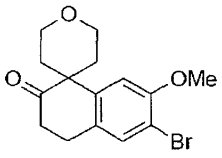
LCMS: m/z 497 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,70 min (condição de análise U)

[Exemplo 524]

Composto O1

6-Bromo-7-metóxi-2',3,3',4,5',6'-hexaidro-2H-espiro[naftaleno-1,4'-piran]-2-ona



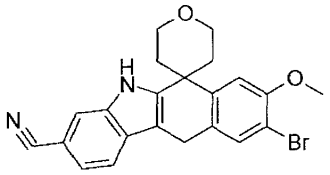
Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto E-1, o composto do título foi preparado de composto N1.

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 2,01 (4 H, m), 2,66 (2 H, t, 6,87 Hz), 3,08 (2 H, t, 6,87 Hz), 3,62 (2 H, m), 3,78 (2 H, m), 3,87 (3 H, s), 7,00 (1 H, s), 7,43 (1 H, s)

[Exemplo 525]

Composto O2

9-Bromo-8-metóxi-2',3',5,5',6',11-hexaidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrila

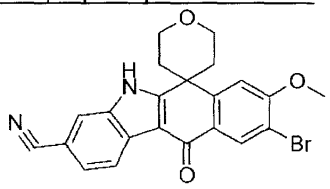


Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto E2-1, o composto do título foi preparado como um produto bruto de composto O1.

[Exemplo 526]

Composto O3

9-Bromo-8-metóxi-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexaidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A4, o composto do título foi preparado de composto O2.

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,95 (2 H, d, 14,87 Hz), 2,55

(2 H, m), 4,04 (2 H, m), 4,09 (3 H, s), 4,22 (2 H, m), 7,51 (1 H, s), 7,63 (1 H, dd, 8,01 Hz, 1,53 Hz), 8,09 (1 H, s), 8,30 (1 H, s), 8,36 (1 H, d, 8,01 Hz), 12,3 (1 H, s).

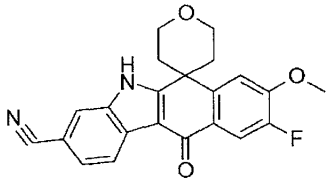
LCMS: m/z 437, 439 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,65 min (condição de análise U)

[Exemplo 527]

Composto O4

9-Fluoro-8-metóxi-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexaidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto O5-3, o composto do título foi preparado de composto O3.

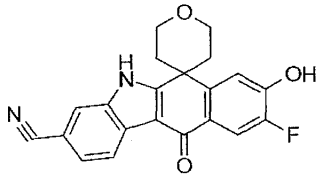
LCMS: m/z 377 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,29 min (condição de análise S)

[Exemplo 528]

Composto O5-1

9-Fluoro-8-hidróxi-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexaidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto E3-2, o composto do título foi preparado de composto O4.

LCMS: m/z 363 $[M+H]^+$

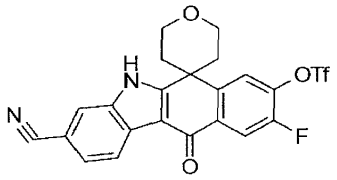
Tempo de retenção de HPLC: 1,88 min (condição de análise S)

[Exemplo 529]

Composto O5-2

3-ciano-9-fluoro-11-oxo-2',3',5,5',6',11-

hexaidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-8-ila de ácido trifluorometanossulfônico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B1, o composto do título foi preparado de composto O5-1.

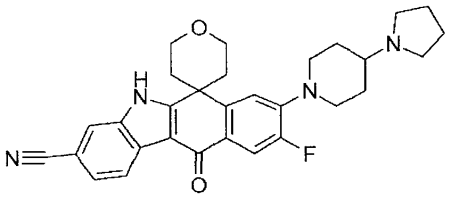
LCMS: m/z 495 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,47 min (condição de análise Y)

[Exemplo 530]

Composto O5-3

9-Fluoro-11-oxo-8-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-2',3',5,5',6',11-hexaidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrila



À solução de THF (0,9 ml) de 9-bromo-6-tetra-hidropiran-8-pirrolidinopiperidin-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila (Composto O8-1, 90 mg, 0,161 mmol), solução de THF de n-butil lítio (solução a 2 M, 0,241 ml, 3 eq.) foi adicionada a -78°C. Após agitar durante 30 min, solução de THF (1 ml) de N-fluorobenzenossulfonimida (152 mg, 3 eq.) foi adicionada gota a gota à ela. Após elevar para temperatura ambiente, a mistura foi agitada durante 18 h. À solução reacional, água foi adicionada e a extração foi realizada com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de magnésio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de alto desempenho para obter o composto alvo (sólido branco, 0,44 mg, 0,5%).

^{1}H-RMN($CDCl_3$+CD_3OD, 300 MHz) δ : 1,75-1,94 (m, 11 H), 2,02-2,01 (m, 2 H), 2,30-2,27 (m, 1 H), 2,75-2,72 (m, 2 H), 2,90-3,00 (m, 2

H), 3,61-3,47 (m, 4 H), 4,01-3,90 (m, 4 H), 7,08 (dd, 1 H, J = 1, 2 Hz, 8,4 Hz), 7,29 (dd, 1 H, J = 1, 5 Hz, 8,1 Hz), 7,68 (d, 1 H, J = 12,9 Hz), 7,72 (s, 1 H), 8,22 (d, 1 H, J = 8,4 Hz)

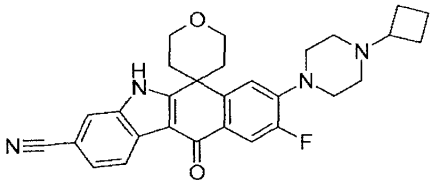
LCMS: m/z 499 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,95 min (condição de análise U)

[Exemplo 531]

Composto O5-4

8-(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-9-fluoro-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexaidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto do título foi preparado de composto O5-2 e 1-ciclobutilpiperazina.

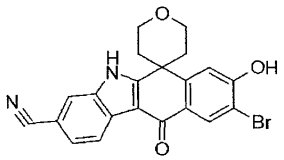
LCMS: m/z 485 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,97 min (condição de análise U)

[Exemplo 532]

Composto O6-1

9-Bromo-8-hidróxi-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexaidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A6, o composto do título foi preparado de composto O3.

LCMS: m/z 423, 425 $[M+H]^+$

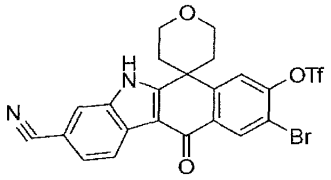
Tempo de retenção de HPLC: 2,30 min (condição de análise U)

[Exemplo 533]

Composto O6-2

9-bromo-3-ciano-11-oxo-2',3',5,5',6',11-

hexaidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-8-ila de ácido trifluorometanos-sulfônico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B1, o composto do título foi preparado de composto O6-1.

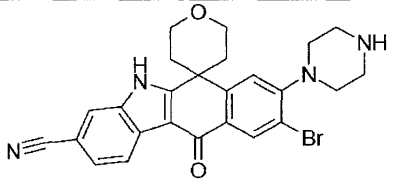
LCMS: m/z 555, 557 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,13 min (condição de análise U)

[Exemplo 534]

Composto O7-1

9-Bromo-11-oxo-8-(piperazin-1-il)-2',3',5,5',6',11-hexaidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto do título foi preparado de composto O6-2 e piperazina.

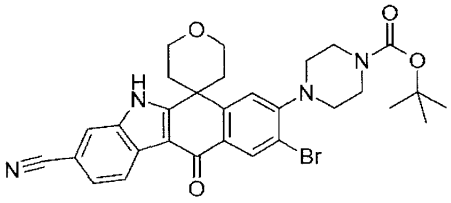
LCMS: m/z 491, 493 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,88 min (condição de análise U)

[Exemplo 535]

Composto O7-2

terc-butil de ácido 4-(9-bromo-3-ciano-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexaidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-8-il)piperazina-1-carboxílico



À solução de diclorometano (5 mL) de 9-bromo-11-oxo-8-

(piperazin-1-il)-2',3',5,5',6',11-hexaidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrila (Composto O7-1, 250 mg, 0,509 mmol) e anidrido carbônico de mono-terc-butil éster (122 mg, 0,560 mmol), trietilamina (0,21 mL, 1,53 mmol) foi adicionada a 0°C, e agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e os resíduos foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (metanol/diclorometano) para obter o composto alvo como um sólido branco (212 mg, 70%).

^{1}H-RMN(300 MHz, DMSO-d_6) d ppm : 1,44 (9 H, s), 1,97 (2 H, m), 2,44 (2 H, m), 1,35 (4 H, m), 3,54 (4 H, m), 4,06 (2 H, m), 4,18 (2 H, m), 7,57 (1 H, s), 7,63 (1 H, dd, 8,01 Hz, 1,52 Hz), 8,08 (1 H, d, 1,52 Hz), 8,31 (1 H, s), 8,36 (1 H, d, 8,01 Hz), 12,3 (1 H,s)

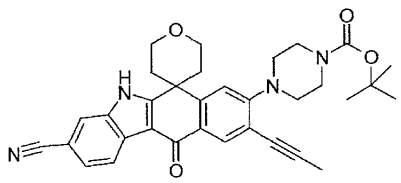
LCMS: m/z 591, 593 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,23 min (condição de análise T)

[Exemplo 536]

Composto O7-3

<u>ácido 4-(3-ciano-11-oxo-9-(prop-1-inil)-2',3',5,5',6',11-hexaidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-8-il)piperazina-1-carboxílico de terc-butila</u>



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto O9-1, o composto do título foi preparado de composto O7-2.

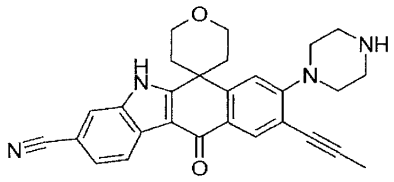
LCMS: m/z 551 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,92 min (condição de análise Y)

[Exemplo 537]

Composto O7-4

<u>11-oxo-8-(piperazin-1-il)-9-(prop-1-inil)-2',3',5,5',6',11-hexaidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrila</u>



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A8-1, o composto do título foi preparado de composto O7-3.

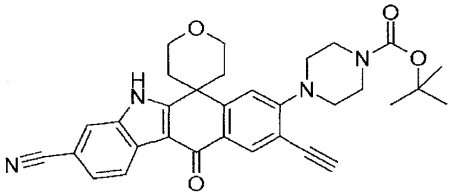
LCMS: 451 m/z $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,87 min (condição de análise U)

[Exemplo 538]

Composto O7-5

terc-butil de ácido 4-(3-ciano-9-etinil-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexaidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-8-il)piperazina-1-carboxílico



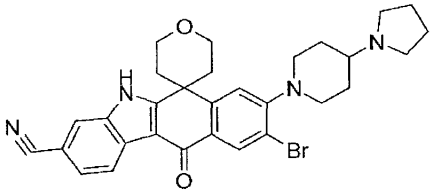
LCMS: m/z 537 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,82 min (condição de análise Y)

[Exemplo 539]

Composto O8-1

9-Bromo-11-oxo-8-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-2',3',5,5',6',11-hexaidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto do título foi preparado de composto O6-2 e 4-pirrolidin-1-il-piperidina.

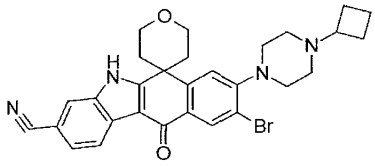
LCMS: m/z 559, 561 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,05 min (condição de análise U)

[Exemplo 540]

Composto O8-2

9-Bromo-8-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexaidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto do título foi preparado de composto O6-2 e 1-ciclobutilpiperazina.

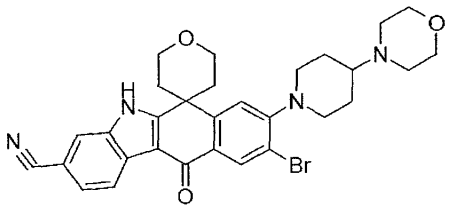
LCMS: m/z 547 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,61 min (condição de análise S)

[Exemplo 541]

Composto O8-3

9-Bromo-8-(4-morfolinopiperidin-1-il)-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexaidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto do título foi preparado de composto O6-2 e 4-piperidin-4-il-morfolina.

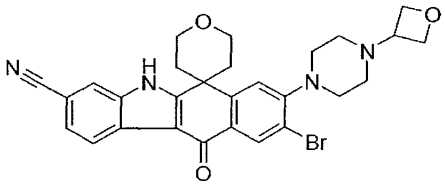
LCMS: m/z 575, 577 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,95 min (condição de análise U)

[Exemplo 542]

Composto O8-4

9-Bromo-8-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexaidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-32, o composto do título foi preparado de composto O7-1 e oxetan-3-ona.

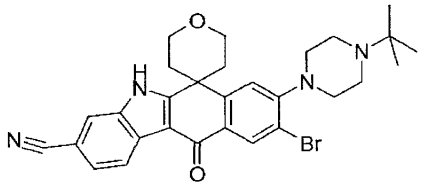
LCMS: m/z 547, 549 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,43 min (condição de análise S)

[Exemplo 543]

Composto O8-5

9-Bromo-8-(4-terc-butilpiperazin-1-il)-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexaidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto do título foi preparado de composto O6-2 e 1-terc-butilpiperazina.

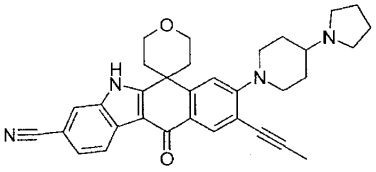
LCMS: 547, 549 m/z $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,07 min (condição de análise U)

[Exemplo 544]

Composto O9-1

11-oxo-9-(prop-1-inil)-8-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-2',3',5,5',6',11-hexaidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrila



9-Bromo-11-oxo-8-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-2',3',5,5',6',11-hexaidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrila (Composto O8-1,

100 mg, 0,170 mmol), tributil(1-propinil) de estanho (0,082 mL, 0,268 mmol), dicloreto (I-I) de paládio de bis(acetonitrila) (2,64 mg, 0,00895 mmol), X-Phos (12,8 mg, 0,0269 mmol), e carbonato de césio (262,4 mg, 0,806 mmol) foram suspensos em acetonitrila (1 mL), e em seguida agitados a 80°C durante 2 horas. A mistura reacional foi resfriada para temperatura ambiente seguida por adição de água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e seca sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol) para obter o composto alvo (sólido amarelo pálido, 3,8 mg, 4,1%).

^{1}H-RMN(300 MHz, DMSO) σppm 12,20 (bs, 1 H), 8,35 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 8,06 (s, 1 H), 8,06 (d, 1 H, J = 10,8 Hz), 7,58 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 7,29 (s, 1 H), 4,25-4,23 (m, 2 H), 4,02-3,98 (m, 2 H), 3,78 (d, 2 H, J = 11,4 Hz), 2,93 (t, 2 H, J = 11,1 Hz), 2,55 (s, 1 H), 2,45-2,28 (m, 2 H), 2,24-2,05 (m, 4 H), 2,08-1,81 (m, 4 H), 1,75-1,50 (m, 7 H)

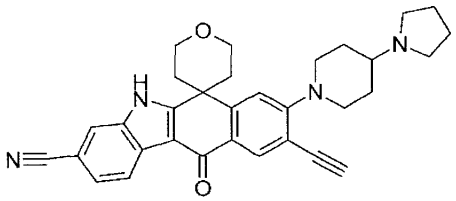
LCMS: m/z 519 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,98 min (condição de análise U)

[Exemplo 545]

Composto O9-2

9-Etinil-11-oxo-8-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-2',3',5,5',6',11-hexaidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto F5-43, o composto do título foi preparado de composto O8-1.

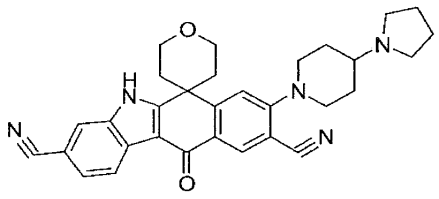
LCMS: m/z 505 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,92 min (condição de análise U)

[Exemplo 546]

Composto O9-3

11-oxo-8-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-2',3',5,5',6',11-hexaidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3,9-dicarbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A5-2, o composto do título foi preparado de composto O8-1.

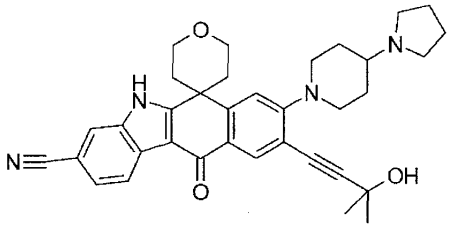
LCMS: 506 m/z $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,87 min (condição de análise U)

[Exemplo 547]

Composto O9-4

9-(3-Hidróxi-3-metilbut-1-inil)-11-oxo-8-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-2',3',5,5',6',11-hexaidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto E4-2-1, o composto do título foi preparado de composto O8-1.

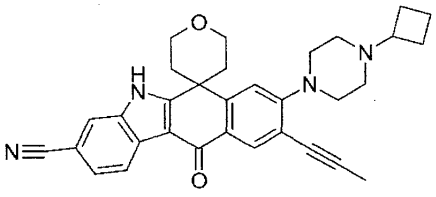
LCMS: m/z 563 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,92 min (condição de análise U)

[Exemplo 548]

Composto O9-5

8-(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-11-oxo-9-(prop-1-inil)-2',3',5,5',6',11-hexaidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto O9-1, o composto do título foi preparado de composto O8-2.

^{1}H-RMN(300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,6 (m, 2 H), 1,8 (m, 2 H), 1,9 (m, 4 H), 2,1 (s, 3 H), 2,4 (m, 6 H), 2,8 (m, 1 H), 3,4 (m, 4 H), 4,0 (m, 2H), 4,1 (m, 2 H), 7,3 (s, 1 H), 7,6 (d, 1 H, 8,0 Hz), 8,0 (m, 2 H), 8,3 (d, 1 H, 8,0 Hz), 12,2 (s, 1 H)

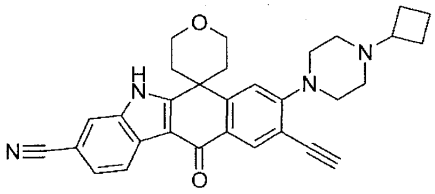
LCMS: m/z 505 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,03 min (condição de análise U)

[Exemplo 549]

Composto O9-6

8-(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-9-etinil-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexaidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto F5-43, o composto do título foi preparado de composto O8-2.

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,66 (2 H, m), 1,83 (2 H, t, 8,77 Hz), 1,99 (4 H, m), 2,41 (6 H, m), 2,79 (1 H, t, 7,63 Hz), 3,35 (4 H, m), 4,01 (2 H, m), 4,27 (2 H, m), 4,51 (1 H, s), 7,33 (1 H, s), 7,54 (1 H, m), 8,03 (1 H, s), 8,16 (1 H, s), 8,32 (1 H, d, 8,40 Hz), 12,3 (1 H, s).

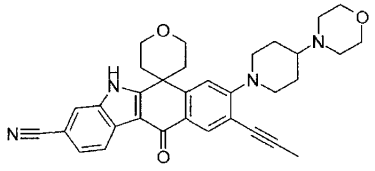
LCMS: m/z 491 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,95 min (condição de análise U)

[Exemplo 550]

Composto O9-7

8-(4-Morfolinopiperidin-1-il)-11-oxo-9-(prop-1-inil)-2',3',5,5',6',11-hexaidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto O9-1, o composto do título foi preparado de composto O8-3.

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,57 (2 H, m), 1,95 (4 H, m), 2,14 (3 H, s), 2,37 (3 H, m), 3,35 (4 H, m), 2,83 (2 H, t, 12,6 Hz), 3,56 (4 H, s), 3,86 (2 H, d, 11,8 Hz), 4,04 (2 H, m), 4,17 (2 H, m), 7,31 (1 H, s), 7,61 (1 H, d, 8,01 Hz), 8,06 (1 H, s), 8,07 (1 H, s), 8,36 (1 H, d, 8,01 Hz), 12,3 (1 H, s).

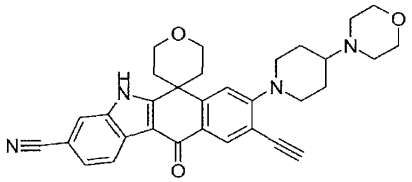
LCMS: m/z 535 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,95 min (condição de análise U)

[Exemplo 551]

Composto O9-8

9-Etinil-8-(4-morfolinopiperidin-1-il)-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexaidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto F5-43, o composto do título foi preparado de composto O8-3.

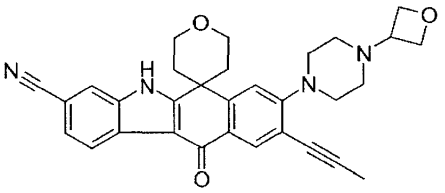
LCMS: m/z 521 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,90 min (condição de análise U)

[Exemplo 552]

Composto O9-9

8-(4-(Oxetan-3-il)piperazin-1-il)-11-oxo-9-(prop-1-inil)-2',3',5,5',6',11-hexaidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-32, o composto do título foi preparado de composto O7-4 e oxetan-3-ona.

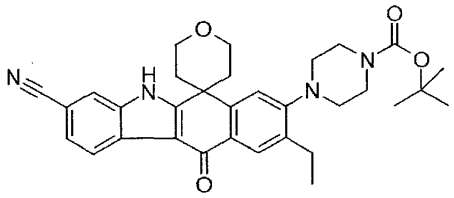
LCMS: m/z 507 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,43 min (condição de análise S)

[Exemplo 553]

Composto O10-1-1

ácido 4-(3-ciano-9-etil-11-oxo-2',3',5,5a,5',6',11,11a-octaidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-8-il)piperazina-1-carboxílico de terc-butila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-13-1, o composto do título foi preparado de composto O7-5.

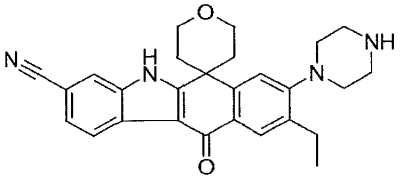
LCMS: m/z 541 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,08 min (condição de análise S)

[Exemplo 554]

Composto O10-1-2

9-Etil-11-oxo-8-(piperazin-1-il)-2',3',5,5',6',11-hexaidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A8-1, o composto do título foi preparado de composto O10-1-1.

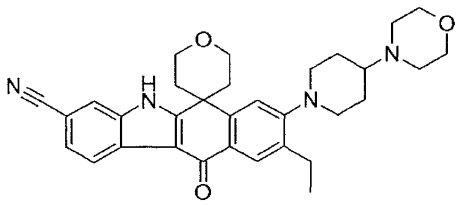
LCMS: m/z 441 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,42 min (condição de análise S)

[Exemplo 555]

Composto O10-2

9-Etil-8-(4-morfolinopiperidin-1-il)-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexaidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrila



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto B3-13-1, o composto do título foi preparado de composto O9-8.

^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,23-8,21 (1H, m), 8,02-8,00 (1 H, m), 7,88-7,86 (1 H, m), 7,39-7,36 (2 H, m), 4,63-4,59 (2 H, m), 3,89-3,85 (2 H, m), 3,60-3,56 (6 H, m), 3,22-3,19 (4 H, m), 2,76-2,68 (4 H, m), 2,37-2,32 (3 H, m), 1,92-1,88 (2 H, m), 1,75-1,72 (2 H, m), 1,61-1,57 (2 H, m), 1,27-1,25 (3 H, m)

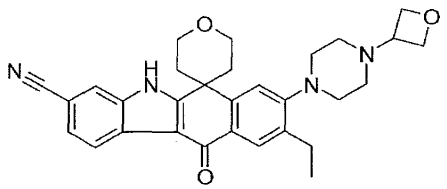
LCMS: m/z 525 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,48 min (condição de análise S)

[Exemplo 556]

Composto O10-3

9-Etil-8-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexaidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-32, o composto do título foi preparado de composto O10-1-2 e oxetan-3-ona.

^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,26 (1 H, s), 8,39 (1 H, d, 7,9 Hz), 8,09-8,07 (2 H, m), 7,63 (1 H, d, 8,5 Hz), 7,51 (1 H, s), 4,60-4,50 (4 H, m), 4,20-4,09 (4 H, m), 3,56-3,51 (1 H, m), 3,07-3,05 (4 H, m), 2,76-2,70 (2 H, m), 2,44-2,40 (2 H, m), 2,02-1,98 (2 H, m), 1,29-1,26 (4 H, m)

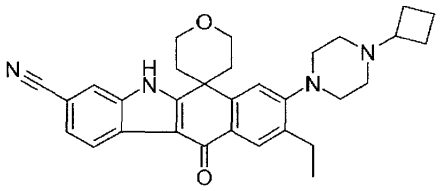
LCMS: m/z 497 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,42 min (condição de análise S)

[Exemplo 557]

Composto O10-4

8-(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-9-etil-11-oxo-2',3',5,5',6',11-hexaidroespiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-32, o composto do título foi preparado de composto O10-1-2 e ciclobutanona.

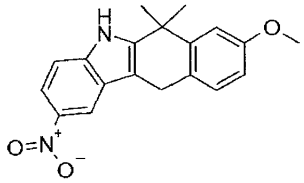
LCMS: m/z 495 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,57 min (condição de análise S)

[Exemplo 558]

Composto P1 (intermediário)

8-Metóxi-6,6-dimetil-2-nitro-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A3-1, o composto do título foi preparado de composto A2 e 4-nitrofenil-hidrazina.

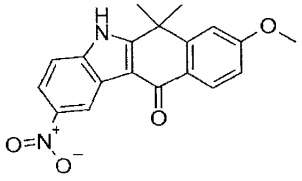
LCMS: m/z 323 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 4,08 min (condição de análise W)

[Exemplo 559]

Composto P2 (intermediário)

8-Metóxi-6,6-dimetil-2-nitro-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do com-

posto A4, o composto do título foi preparado de composto P1.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,85 (1 H, s), 9,03 (1 H, d, J = 1,9 Hz), 8,17-8,20 (2 H, m), 7,71 (1 H, d, J = 9,1 Hz), 7,38 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,12 (1 H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 3,93 (3 H, s), 1,79 (6 H, s)

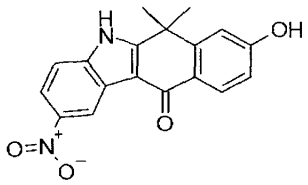
LCMS: m/z 337 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,55 min (condição de análise W)

[Exemplo 560]

Composto P3 (intermediário)

8-Hidróxi-6,6-dimetil-2-nitro-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A6, o composto do título foi preparado de composto P2.

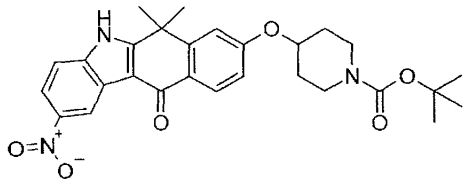
LCMS: m/z 323 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,11 min (condição de análise W)

[Exemplo 561]

Composto P4 (intermediário)

terc-butil éster de ácido 4-(6,6-dimetil-2-nitro-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilóxi)-piperidina-1-carboxílico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-1, o composto do título foi preparado de composto P3.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9,40 (1 H, s), 9,37 (1 H, s), 8,41 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 8,24 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 7,51 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 7,13 (1 H, s), 7,03 (1 H, d, J = 9,1 Hz), 4,61-4,71 (1 H, m), 3,69-3,84 (2 H, m), 3,35-3,49 (2 H, m), 1,94-2,10 (2 H, m), 1,75-1,93 (8 H, m), 1,50 (9 H, s)

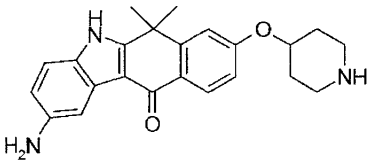
LCMS: m/z 506 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 4,17 min (condição de análise W)

[Exemplo 562]

Composto P5

2-Amino-6,6-dimetil-8-(piperidin-4-ilóxi)-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A8-1, o composto do título foi preparado de composto P6.

^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,23 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 7,68 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,26 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 7,24 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,06 (1 H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 6,80 (1 H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 4,64-4,71 (1 H, m), 3,06-3,15 (2 H, m), 2,73-2,83 (2 H, m), 2,02-2,13 (2 H, m), 1,67-1,82 (8 H, m)

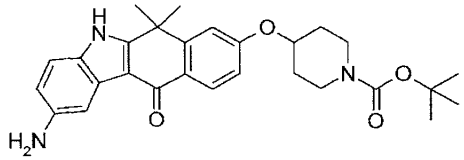
LCMS: m/z 506 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 4,17 min (condição de análise W)

[Exemplo 563]

Composto P6 (intermediário)

terc-butil éster de ácido 4-(2-amino-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilóxi)-piperidina-1-carboxílico



À suspensão de etanol (8 ml) de terc-butil éster de ácido 4-(6,6-dimetil-2-nitro-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilóxi)-piperidina-1-carboxílico (Composto P4, 103 mg, 0,204 mmol), pó de ferro (228 mg, 20 eq.), cloreto de amônio (109 mg, 10 eq.), e água destilada (4 ml) foram adicionados e a mistura foi agitada a 90°C durante 30 minutos. Após a conclusão da reação, matérias insolúveis foram filtradas, e o filtrado foi extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e os

resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter o composto do título (115 mg, 57%).

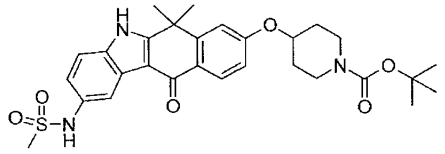
LCMS: m/z 476 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,82 min (condição de análise W)

[Exemplo 564]

Composto P7 (intermediário)

terc-butil éster de ácido 4-(2-metanossulfonilamino-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilóxi)-piperidina-1-carboxílico



À solução de piridina (2 ml) de terc-butil éster de ácido 4-(2-amino-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilóxi)-piperidina-1-carboxílico (Composto P6, 50 mg, 0,105 mmol), cloreto de mesila (9 μl, 1,2 eq.) foi adicionado e agitado em temperatura ambiente durante 30 minutos. Após a conclusão da reação, a solução reacional foi concentrada sob pressão reduzida para obter o composto do título como um produto não purificado.

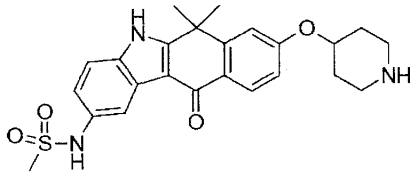
LCMS: m/z 554 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,60 min (condição de análise W)

[Exemplo 565]

Composto P8

N-[6,6-Dimetil-11-oxo-8-(piperidin-4-ilóxi)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-2-il]-metanossulfonamida



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A8-1, o composto do título foi preparado de composto P7.

^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,25 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 8,16 (1

H, d, J = 1,8 Hz), 7,46 (1 H, d, J = 9,1 Hz), 7,27-7,29 (2 H, m), 7,09 (1 H, dd, J = 9,1, 1,8 Hz), 4,67-4,75 (1 H, m), 3,09-3,18 (2 H, m), 2,95 (3H, s), 2,77-2,87 (2 H, m), 1,70-1,84 (8 H, m)

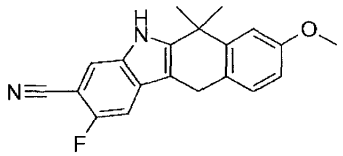
LCMS: m/z 454 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,22 min (condição de análise W)

[Exemplo 566]

Composto Q3 (intermediário)

2-Fluoro-8-metóxi-6,6-dimetil-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A3-1, o composto do título foi preparado de composto A2 e 3-ciano-4-fluorofenil-hidrazina.

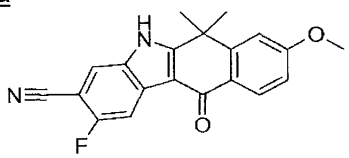
LCMS: m/z 321 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 4,13 min (condição de análise W)

[Exemplo 567]

Composto Q4 (intermediário)

2-Fluoro-8-metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A4, o composto do título foi preparado de composto Q3.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,89 (1 H, s), 8,16 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 8,07 (1 H, d, J = 4,9 Hz), 8,04 (1 H, d, J = 9,8 Hz), 7,36 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,10 (1 H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 3,91 (3 H, s), 1,78 (3H, s)

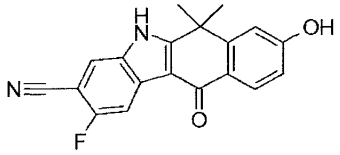
LCMS: m/z 335 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,61 min (condição de análise W)

[Exemplo 568]

Composto Q5 (intermediário)

2-Fluoro-8-hidróxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A6, o composto do título foi preparado de composto Q4.

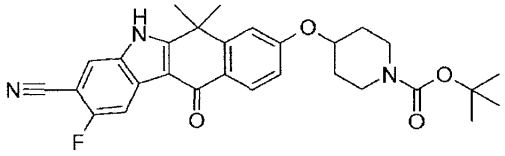
LCMS: m/z 321 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,16 min (condição de análise W)

[Exemplo 569]

Composto Q6 (intermediário)

terc-butil éster de ácido 4-(3-ciano-2-fluoro-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilóxi)-piperidina-1-carboxílico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-1, o composto do título foi preparado de composto Q5.

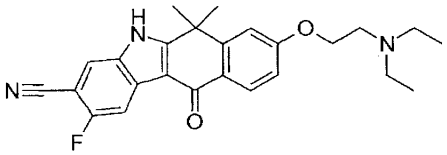
LCMS: m/z 504 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 4,25 min (condição de análise W)

[Exemplo 570]

Composto Q7

8-(2-Dietilamino-etóxi)-2-fluoro-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-17, o composto do título foi preparado de composto Q5.

^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,25 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 8,09 (1 H, d, J = 9,8 Hz), 7,83 (1 H, d, J = 5,5 Hz), 7,30 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,09 (1 H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 4,26 (2 H, t, J = 5,7 Hz), 2,98 (2 H, t, J = 5,7 Hz), 2,72 (4 H, q, J = 7,2 Hz), 1,81 (6 H, s), 1,13 (6 H, t, J = 7,2 Hz)

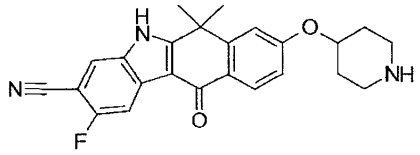
LCMS: m/z 420 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,65 min (condição de análise W)

[Exemplo 571]

Composto Q8

2-Fluoro-6,6-dimetil-11-oxo-8-(piperidin-4-ilóxi)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A8-1, o composto do título foi preparado de composto Q6.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,11 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 7,98 (1 H, d, J = 5,5 Hz), 7,96 (1 H, d, J = 9,8 Hz), 7,29 (1 H, s), 7,08 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 4,58-4,69 (1 H, m), 2,93-3,05 (2 H, m), 2,60-2,69 (2 H, m), 1,94-2,03 (2 H, m), 1,74 (6 H, s), 1,45-1,57 (2 H, m)

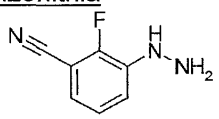
LCMS: m/z 404 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,67 min (condição de análise W)

[Exemplo 572]

Composto R2

2-Fluoro-3-hidrazinilbenzonitrila



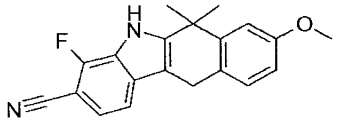
3-Amino-2-fluoro-benzonitrila (100 mg, 0,735 mmol) foi dissolvido em água (0,94 mL), adicionado com ácido clorídrico conc. (0,74 mL) a 0°C, e em seguida também adicionado com uma solução aquosa (0,294 mL) de nitrito de sódio (61 mg, 0,882 mmol). A mistura resultante foi agitada a 0°C durante 1 hora. À mistura reacional, solução de ácido clorídrico conc.

(0,94 mL) de cloreto de estanho (321 mg, 1,69 mmol) foi adicionada e agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A seguir, a solução reacional foi neutralizada com solução aquosa de hidróxido de sódio, e extraída com diclorometano. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e seca sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos foram obtidos após concentração sob pressão reduzida para fornecer o composto alvo como um produto bruto.

[Exemplo 573]

Composto R3

4-Fluoro-8-metóxi-6,6-dimetil-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila

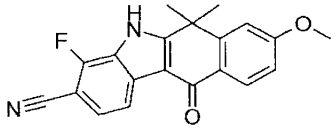


Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto E2-1, o composto do título foi preparado como um produto bruto de composto A2 e o composto R2.

[Exemplo 574]

Composto R4

4-Fluoro-8-metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A4, o composto do título foi preparado de composto R3.

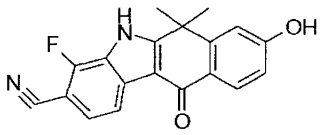
LCMS: m/z 335 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,70 min (condição de análise U)

[Exemplo 575]

Composto R5

4-Fluoro-8-hidróxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A6, o composto do título foi preparado de composto R4.

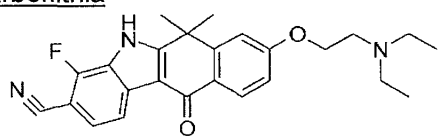
LCMS: m/z 321 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,32 min (condição de análise U)

[Exemplo 576]

Composto R6

8-(2-Dietilamino-etóxi)-4-fluoro-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-17, o composto do título foi preparado de composto R5.

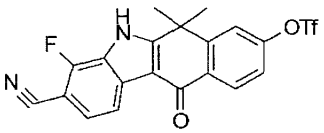
LCMS: m/z 420 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,51 min (condição de análise S)

[Exemplo 577]

Composto R7

3-ciano-4-fluoro-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ila de ácido trifluorometanossulfônico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B1, o composto do título foi preparado de composto R5.

LCMS: m/z 453 $[M+H]^+$

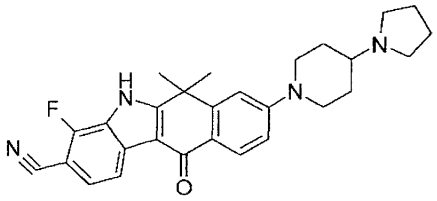
Tempo de retenção de HPLC: 3,82 min (condição de análise Y)

[Exemplo 578]

Composto R8-1

4-Fluoro-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-

di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto do título foi preparado de composto R7 e 4-pirrolidin-1-il-piperidina.

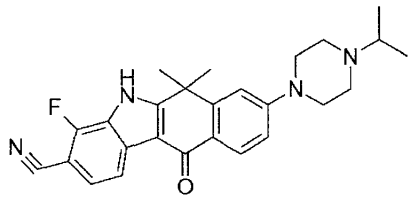
LCMS: m/z 457 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,10 min (condição de análise U)

[Exemplo 579]

Composto R8-2

4-Fluoro-8-(4-isopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto do título foi preparado de composto R7.

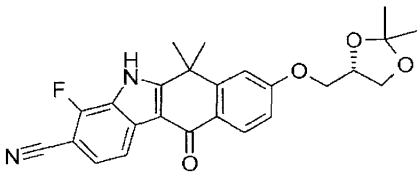
LCMS: m/z 431 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,07 min (condição de análise U)

[Exemplo 580]

Composto R9-1

8-((S)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-4-fluoro-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



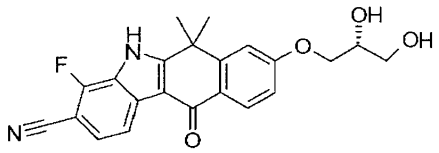
Sob as mesmas condições do método para sintetização do com-

posto A7-1, o composto do título foi preparado como um produto bruto de composto R5 e (R)-(-)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-metanol.

[Exemplo 581]

Composto R9-2

8-((R)-2,3-Di-hidróxi-propóxi)-4-fluoro-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-14-2, o composto do título foi preparado de composto R9-1 (9,9 mg, 80%).

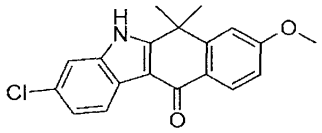
LCMS: m/z 395 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,38 min (condição de análise C)

[Exemplo 582]

Composto S1-1

3-Cloro-8-metóxi-6,6-dimetil-5,6-di-hidrobenzo[b]carbazol-11-ona

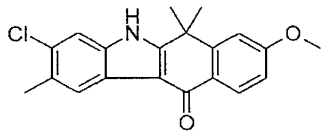


Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A3-1 e o composto A4, o composto do título foi preparado como um produto bruto de composto A2 e sal de ácido clorídrico de (3-clorofenil)-hidrazina.

[Exemplo 583]

Composto S1-2

3-Cloro-8-metóxi-2,6,6-trimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



7-Metóxi-1,1-dimetil-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona (Composto A2, 99,1 mg, 0,485 mmol) e sal de ácido clorídrico de (3-cloro-4-metil-

fenil)hidrazina (100,4 mg, 1,1 eq.) foram dissolvidos em TFA (1 mL) e a mistura foi irradiada com micro-onda a 80°C durante 10 min sob atmosfera de nitrogênio. Após resfriamento, a solução reacional foi adicionada com acetato de etila, lavada com água, solução aquosa saturada de carbonato de hidrogênio de sódio e salmoura saturada e seca sobre sulfato de magnésio. Após filtração e concentração sob pressão reduzida, os resíduos obtidos disto foram dissolvidos em THF (2 mL) e água (0,2 mL), adicionados com DDQ (125,7 mg, 1,1 eq.), e agitados em temperatura ambiente durante a noite. A solução reacional foi adicionada com um solvente de mistura de hexano e acetato de etila, e os componentes de ponto de partida foram removidos por coluna de sílica-gel tipo seco. O eluente foi concentrado sob pressão reduzida, e os resíduos resultantes foram purificados por TLC preparativa (metanol/diclorometano) para obter o composto do título (19,4 mg, 12%).

^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,2 (1 H, s), 8,15 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,12 (1 H, s), 7,52 (1 H, s), 7,32 (1 H, s), 7,07 (1 H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 3,90 (3 H, s), 2,45 (3 H, s), 1,73 (6 H, s),

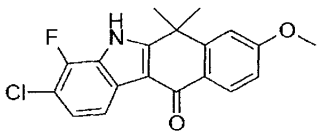
LCMS: m/z 340 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,80 min (condição de análise F)

[Exemplo 584]

Composto S1-3

3-Cloro-4-fluoro-8-metóxi-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A3-1, o composto do título foi preparado de composto A2 e (3-cloro-2-fluoro-fenil)-hidrazina.

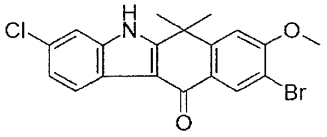
LCMS: m/z 344, 346 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,68 min (condição de análise S)

[Exemplo 585]

Composto S1-4

9-Bromo-3-cloro-8-metóxi-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



6-Bromo-7-metóxi-1,1-dimetil-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona (Composto E1, 0,2 g, 0,71 mmol) e sal de ácido clorídrico de 3-clorofenil-hidrazina (0,17 g, 1,3 eq.) foram dissolvidos em ácido acético (0,5 mL). Sob atmosfera de nitrogênio, a solução reacional foi agitada a 90°C durante 8 h. Após resfriamento para temperatura ambiente, a solução reacional foi adicionada com acetato de etila, lavada com água, solução aquosa saturada de carbonato de hidrogênio de sódio e salmoura saturada e seca sobre sulfato de magnésio. Após filtração e concentração sob pressão reduzida, os resíduos obtidos disto foram dissolvidos em THF (3 mL) compreendendo 10% de água, adicionados com DDQ (227 mg, 3 eq.) em temperatura ambiente, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A solução reacional foi adicionada com um líquido de mistura de THF/dietil éter (1 : 1) e lavada com solução aquosa de hidróxido de sódio a 0,5 N e salmoura saturada. Após secar com sulfato de sódio, a mistura foi filtrada e os resíduos resultantes obtidos após concentração sob pressão reduzida foram lavados com um líquido de mistura de hexano/dietil éter (1 : 1) para obter o composto do título (pó marrom, 86 mg).

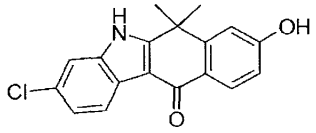
LCMS: m/z 404, 406, 408 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,02 min (condição de análise C)

[Exemplo 586]

Composto S2-1

3-Cloro-8-hidróxi-6,6-dimetil-5,6-di-hidrobenzo[b]carbazol-11-ona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A6, o composto do título foi preparado de composto S1-1.

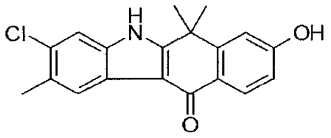
LCMS: m/z 312 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 4,18 min (condição de análise H)

[Exemplo 587]

Composto S2-2

3-Cloro-8-hidróxi-2,6,6-trimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona

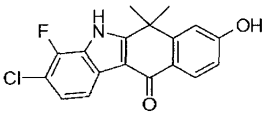


3-Cloro-8-metóxi-2,6,6-trimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Composto S1-2, 18,9 mg, 0,0556 mmol) e cloreto de piridínio (220 mg, 34 eq.) foram agitados a 185°C durante 2,5 h. Após resfriamento, a solução reacional foi adicionada com água e acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada, seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para obter o composto do título como um produto bruto.

[Exemplo 588]

Composto S2-3

3-Cloro-4-fluoro-8-hidróxi-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



3-Cloro-4-fluoro-8-metóxi-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Composto S1-3, 220,0 mg, 0,640 mmol) e cloreto de piridínio (800 mg, 6,922 mmol) foram misturados um com o outro, aquecidos para 160°C, e em seguida agitados durante 20 h. A solução reacional foi adicionada com água. Como um resultado, o sólido preto foi obtido como um precipitado, que foi em seguida filtrado e submetido à purificação por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter o composto do título (139,4 mg, 66%).

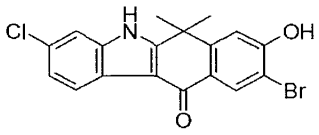
LCMS: m/z 330 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,60 min (condição de análise F)

[Exemplo 589]

Composto S2-4

9-Bromo-3-cloro-8-hidróxi-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A6, o composto do título foi preparado de composto S1-4.

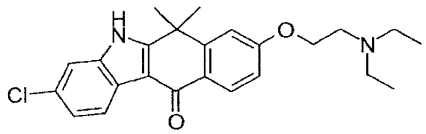
LCMS: m/z 390, 392, 394 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,75 min (condição de análise C)

[Exemplo 590]

Composto S3

3-Cloro-8-(2-dietilaminoetóxi)-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona (CH5263231-000)



3-Cloro-8-hidróxi-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Composto S2-1, 10 mg, 0,03207 mmol) foi dissolvido em DMF (0,1 mL), adicionado com (2-cloroetil)dietilamina (5,5 mg, 0,03207 mmol) e carbonato de césio (20,9 mg, 0,06414 mmol), e agitado a 80°C durante 2 horas. A solução reacional foi adicionada à água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio. Os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel NH (acetato de etila/hexano) para obter o composto do título (11,6 mg, 76%).

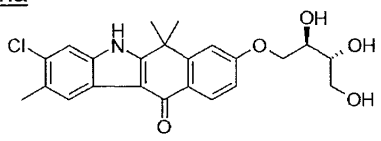
LCMS: m/z 411 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 4,49 min (condição de análise H)

[Exemplo 591]

Composto S4

3-Cloro-2,6,6-trimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



O produto bruto de composto S2-2 foi dissolvido em THF (0,4 mL) sob atmosfera de nitrogênio, juntamente com solução de THF (0,2 mL) de trifenilfosfina (18,9 mg, 1,3 eq.) e [(4R,5R)-5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il]-metanol (17 mg, 1,2 eq.). DEAD (40% de solução de tolueno, 0,0031 mL, 1,2 eq.) foi adicionado à solução, que foi em seguida agitada em temperatura ambiente durante 40 min e a 40°C durante 4 horas. A solução reacional foi adicionada com trifenilfosfina (18,9 mg, 1,3 eq.) e DEAD (40% de solução de tolueno, 0,002 mL, 0,8 eq.) e agitada a 40°C durante a noite. A solução reacional foi adicionada com acetato de etila, lavada com água e salmoura saturada, seca sobre sulfato de magnésio, e filtrada. Os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por TLC preparativa (acetato de etila/hexano) para obter o produto bruto de 8-[(4R,5R)-5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi]-3-cloro-2,6,6-trimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona (12,6 mg).

O resultante foi dissolvido em THF (0,15 mL) e metanol (0,03 mL) sob atmosfera de nitrogênio, adicionado com ácido sulfúrico a 0,5 M (0,05 mL) e agitado a 60°C durante 3 horas. Após resfriamento, dietil éter foi adicionado e carbonato de hidrogênio de sódio (8,4 mg) e água foram também adicionados a ele. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila, e a camada orgânica combinada foi seca sobre sulfato de magnésio, e filtrada. O sólido obtido da concentração sob pressão reduzida foi lavado com diclorometano para obter o composto alvo (sólido branco, 5,3 mg, 22%).

^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,18 (1 H, s), 8,14 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,12 (1 H, s), 7,52 (1 H, s), 7,31 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,06 (1 H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 4,78 (1 H, d, J = 5,9 Hz), 4,60 (1 H, d, J = 5,9 Hz), 4,52 (1 H,

t, J = 5,4 Hz), 4,18-4,22 (1 H, m), 4,02-4,06 (1 H, m), 3,85-3,95 (1 H, m), 3,50-3,60 (2 H, m), 3,40-3,46 (1 H, m), 2,45 (3 H, s), 1,73 (3 H, s),

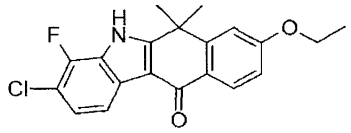
LCMS: m/z 430 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,27 min (condição de análise F)

[Exemplo 592]

Composto S5

3-Cloro-8-etóxi-4-fluoro-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



O composto do título foi obtido como um subproduto da síntese de composto S6.

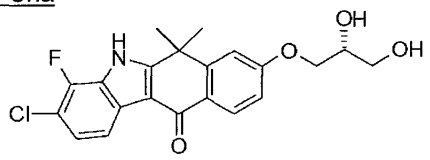
LCMS: m/z 358 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,16 min (condição de análise F)

[Exemplo 593]

Composto S6

3-Cloro-8-((R)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-4-fluoro-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



3-Cloro-4-fluoro-8-hidróxi-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Composto S2-3, 20,0 mg, 0,061 mmol) foi dissolvido em THF (0,25 mL), adicionado com ((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metanol (9,8 μL, 0,079 mmol), trifenilfosfina (20,7 mg, 0,079 mmol) e ácido dietil azodicarboxílico (35,9 μl, 0,079 mmol), e em seguida agitado a 40°C durante 5 h. A solução reacional foi concentrada sob pressão reduzida, e os resíduos resultantes foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter o intermediário, 3-cloro-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-4-fluoro-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona. Este composto foi dissolvido em THF (0,10 mL) e

MeOH (0,08 ml), adicionado com ácido sulfúrico (0,5 M, 0,045 ml), e em seguida agitado a 60°C durante 1 hora. A solução reacional foi adicionada com solução aquosa saturada de carbonato de hidrogênio de sódio, extraída com acetato de etila e seca sobre sulfato de magnésio anidroso. O sólido amarelo obtido após concentração sob pressão reduzida foi lavado com solvente de hexano/cloreto de metileno e filtrado para obter o composto do título (4,3 mg, 18%).

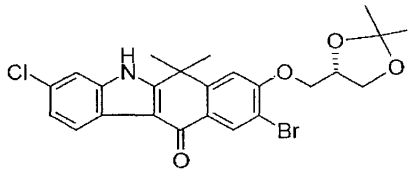
LCMS: m/z 404 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,34 min (condição de análise F)

[Exemplo 594]

Composto S7-1

3-Cloro-9-bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Sob atmosfera de nitrogênio, 9-bromo-3-cloro-8-hidróxi-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Composto S2-4, 76 mg, 0,2 mmol) e trifenilfosfina (69 mg, 1,3 eq.) foram adicionados com THF (2 ml), e ((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metanol (35 mg, 1,3 eq.) e solução de tolueno a 2,19 N (118 μL, 1,3 eq.) de ácido dietil azodicarboxílico foram adicionados gota a gota a eles, seguidos por agitação a 50°C durante 2 horas. Após resfriamento, a solução reacional foi adicionada com acetato de etila, lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio e filtrada. Os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/diclorometano) para fornecer um sólido, que foi em seguida lavado com diclorometano para obter o composto do título (pó marrom, 53 mg).

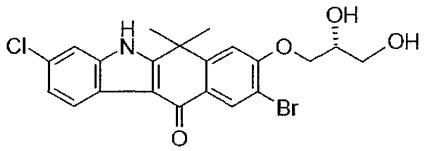
LCMS: m/z 504, 506, 508 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,17 min (condição de análise C)

[Exemplo 595]

Composto S7-2

9-Bromo-3-cloro-8-((R)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



3-Cloro-9-bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Composto S7-1, 56 mg, 0,11 mmol) foi dissolvido em metanol (5 mL), adicionado com ácido clorídrico a 1 N (0,2 ml), e agitado a 50°C durante 2 horas. Após resfriamento, a solução reacional foi concentrada sob pressão reduzida e os resíduos resultantes foram adicionados com metanol para obter um sólido precipitado, que foi em seguida filtrado para obter o composto do título (pó branco, 26 mg).

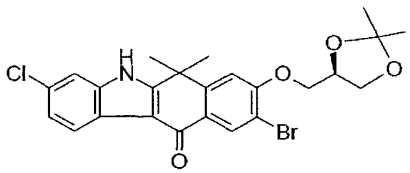
LCMS: m/z 464, 466, 468 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,77 min (condição de análise C)

[Exemplo 596]

Composto S7-3

3-Cloro-9-bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Sob atmosfera de nitrogênio, 9-bromo-3-cloro-8-hidróxi-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Composto S2-4, 112 mg, 0,29 mmol) e trifenilfosfina (227 mg, 3 eq.) foram adicionados com THF (2 ml), e ((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metanol (114 mg, 3 eq.) e solução de tolueno a 2,19 N (0,4 mL, 3 eq.) de ácido dietil azodicarboxílico foram adicionados gota a gota a eles, seguidos por agitação a 40°C durante 12 h sob atmosfera de nitrogênio. Os resíduos obtidos da solução reacional após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/diclorometano) para obter o composto do título (pó branco, 100 mg).

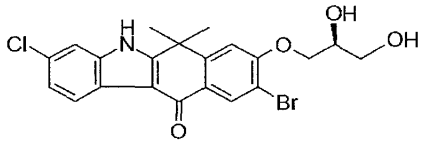
LCMS: m/z 504, 506, 508 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,15 min (condição de análise C)

[Exemplo 597]

Composto S7-4

9-Bromo-3-cloro-8-((S)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto S7-2, o composto do título foi preparado de composto S7-3.

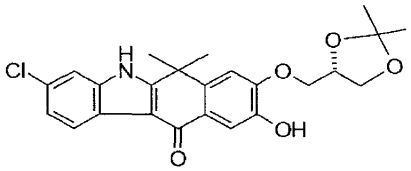
LCMS: m/z 464, 466, 468 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,77 min (condição de análise C)

[Exemplo 598]

Composto S8-1

9-Hidróxi-3-cloro-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



9-Bromo-3-cloro-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Composto S7-1, 30 mg, 0,06 mmol) foi dissolvido em um solvente de mistura de água dioxano (1 : 1) (0,5 mL), adicionado com complexo de tris(benzilidenacetonadipaládio)clorofórmio (3,1 mg, 0,05 eq.), 2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-tri-isopropilbifenila (2,5 mg, 0,1 eq.) e KOH (180 μL de solução aquosa a 0,5 N, 1,5 eq.), e agitado a 60°C durante 12 h. Após resfriamento, a solução reacional foi concentrada sob pressão reduzida, e os resíduos resultantes foram purificados por HPLC para obter o composto do título (sólido branco, 4,6 mg).

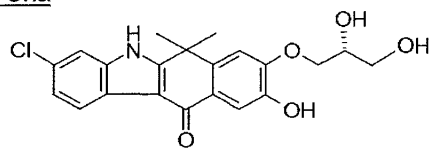
LCMS: m/z 442, 444 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,78 min (condição de análise C)

[Exemplo 599]

Composto S8-2

3-Cloro-8-((R)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-9-hidróxi-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto S7-2, o composto do título foi preparado de composto S8-1.

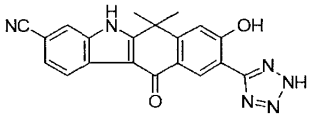
LCMS: m/z 402, 404 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 0,90 min (condição de análise I)

[Exemplo 600]

Composto S9-1

8-Hidróxi-6,6-dimetil-11-oxo-9-(1H-tetrazol-5-il)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



9-Bromo-3-cloro-8-metóxi-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Composto S1-4, 150 mg, 0,37 mMol) foi dissolvido em NMP, adicionado com CuCN (100 mg, 3 eq.), e agitado a 210°C durante 1,5 h sob irradiação com micro-onda. Após resfriamento, a solução reacional foi adicionada com água e acetato de etila, e o sólido precipitado foi filtrado para remover o solvente. Os resíduos obtidos foram dissolvidos em DMF (1 ml), adicionados com azida de sódio (100 mg, 8 eq.) e cloreto de amônio (5 mg), e em seguida agitados a 120°C durante 24 h em um tubo selado. Após adicionar água, as matérias insolúveis foram filtradas e purificadas por HPLC para obter o composto do título (6,5 mg).

LCMS: m/z 371 $[M+H]^+$

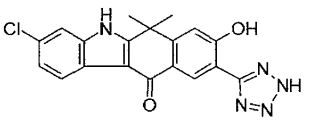
Tempo de retenção de HPLC: 2,22 min (condição de análise C)

[Exemplo 601]

Composto S9-2

3-Cloro-8-hidróxi-6,6-dimetil-9-(1H-tetrazol-5-il)-5,6-di-hidro-

benzo[b]carbazol-11-ona



O composto do título foi obtido como um intermediário durante a síntese de composto S9-1.

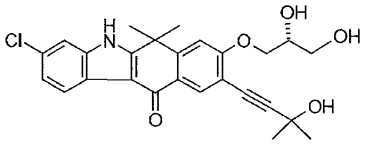
LCMS: m/z 380, 382 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,38 min (condição de análise C)

[Exemplo 602]

Composto S10

3-Cloro-8-((R)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-9-(3-hidróxi-3-metil-but-1-inil)-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



À mistura de 9-bromo-3-cloro-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Composto S7-1, 50 mg, 0,1 mmol), dicloreto de bis(acetonitrila) paládio (I-I) (2,6 mg, 0,01 eq.), carbonato de césio (195 mg, 6 eq.) e 2-diciclo-hexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropilbifenila (14,3 mg, 0,03 eq.), acetonitrila (2 mL) foi adicionado e agitado a 80°C durante 12 h. Os resíduos tipo alcatrão obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter 3-cloro-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-3-metil-but-1-inil)-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona (pó marrom, 105 mg).

O resultante 3-cloro-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-3-metil-but-1-inil)-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona (20 mg, 0,04 mmol) foi dissolvido em metanol (3 mL), adicionado com ácido clorídrico a 1 N (1 ml), e agitado em temperatura ambiente durante 12 h. Após resfriamento, a solução reacional foi concentrada sob pressão reduzida, e os resíduos resultantes foram lavados com cloreto de metileno para obter o composto do título (pó amarelo pálido, 5,2 mg).

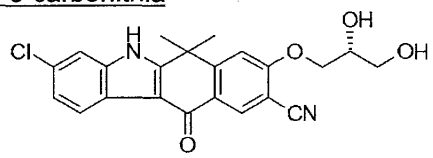
LCMS: m/z 468, 470 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,70 min (condição de análise C)

[Exemplo 603]

Composto S11-1

3-Cloro-8-((R)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-9-carbonitrila



3-Cloro-9-bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Composto S7-2, 17 mg, 37 μmol) foi dissolvido em DMA, adicionado com CuCN (17 mg, 5 eq.), e agitado a 220°C durante 2 horas sob irradiação com micro-onda. Após resfriamento, a solução reacional foi adicionada com acetato de etila, e o sólido precipitado foi filtrado para remover o solvente. Os resíduos resultantes foram purificados por HPLC para obter o composto do título (4 mg).

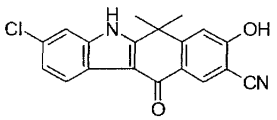
LCMS: m/z 409, 411 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,65 min (condição de análise C)

[Exemplo 604]

Composto S11-2

3-Cloro-8-hidróxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-9-carbonitrila



O composto do título foi obtido como um subproduto da síntese de composto S11-1.

LCMS: m/z 337, 339 $[M+H]^+$

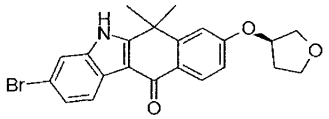
Tempo de retenção de HPLC: 2,35 min (condição de análise C)

[Exemplo 605]

Composto T1-1

3-Bromo-6,6-dimetil-8-[(R)-(tetra-hidro-furan-3-il)óxi]-5,6-di-hidro-

benzo[b]carbazol-11-ona



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A7-1, o composto do título foi preparado de composto A5-1 e (S)-tetra-hidro-furan-3-ol.

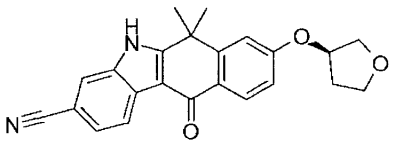
LCMS: m/z 426 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,08 min (condição de análise D)

[Exemplo 606]

Composto T1-2

6,6-Dimetil-11-oxo-8-[(R)-(tetra-hidro-furan-3-il)óxi]-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A5-2, o composto do título foi preparado de composto T1-1.

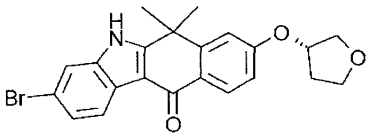
LCMS: m/z 373 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,98 min (condição de análise A)

[Exemplo 607]

Composto T2-1

3-Bromo-6,6-dimetil-8-[(S)-(tetra-hidro-furan-3-il)óxi]-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A7-1, o composto do título foi preparado de composto A5-1 e (R)-tetra-hidro-furan-3-ol.

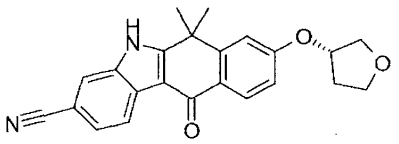
LCMS: m/z 426 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 6,12 min (condição de análise H)

[Exemplo 608]

Composto T2-2

6,6-Dimetil-11-oxo-8-[(S)-(tetra-hidro-furan-3-il)óxi]-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A5-2, o composto do título foi preparado de composto T2-1.

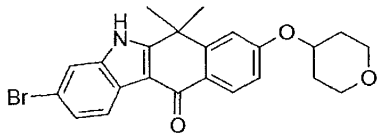
LCMS: m/z 373 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,00 min (condição de análise D)

[Exemplo 609]

Composto T3-1

3-Bromo-6,6-dimetil-8-(tetra-hidro-piran-4-ilóxi)-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A7-1, o composto do título foi preparado de composto A5-1 e tetra-hidro-piran-4-ol.

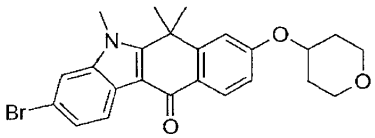
LCMS: m/z 440 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 8,07 min (condição de análise H)

[Exemplo 610]

Composto T3-2

3-Bromo-5,6,6-trimetil-8-(tetra-hidro-piran-4-ilóxi)-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A10-2, o composto do título foi preparado de composto T3-1.

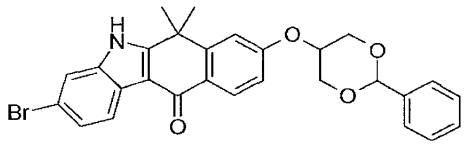
LCMS: m/z 454 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 6,88 min (condição de análise H)

[Exemplo 611]

Composto T4-1

3-Bromo-6,6-dimetil-8-(2-fenil-[1,3]dioxan-5-ilóxi)-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A7-1, o composto do título foi preparado de composto A5-1 e 5-fenil-[1,3]dioxan-2-ol.

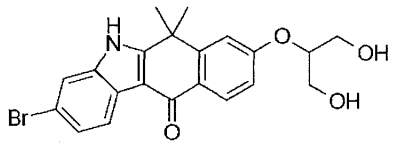
LCMS: m/z 518 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,68 min (condição de análise D)

[Exemplo 612]

Composto T4-2

3-Bromo-8-(2-hidróxi-1-hidroximetil-etóxi)-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A7-13-2, o composto do título foi preparado de composto T4-1.

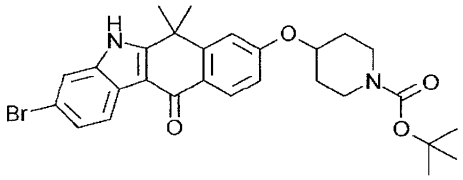
LCMS: m/z 430 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 4,64 min (condição de análise H)

[Exemplo 613]

Composto T5-1

terc-butil éster de ácido 4-(3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilóxi)-piperidina-1-carboxílico



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A7-1, o composto do título foi preparado de composto A5-1 e terc-butil éster de ácido 4-hidróxi-piperidina-1-carboxílico.

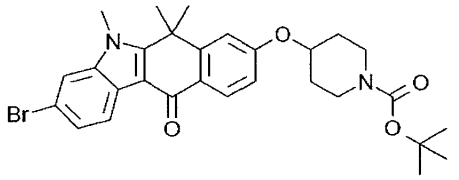
LCMS: m/z 539 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,72 min (condição de análise D)

[Exemplo 614]

Composto T5-2

terc-butil éster de ácido 4-(3-bromo-5,6,6-trimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilóxi)-piperidina-1-carboxílico



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A10-1, o composto do título foi preparado de composto T5-1.

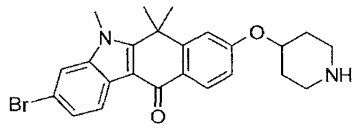
LCMS: m/z 553 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,93 min (condição de análise D)

[Exemplo 615]

Composto T5-3

3-Bromo-5,6,6-trimetil-8-(piperidin-4-ilóxi)-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A8-1, o composto do título foi preparado de composto T5-2.

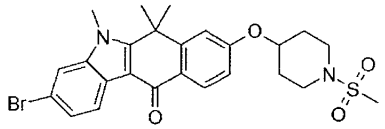
LCMS: m/z 453 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,98 min (condição de análise D)

[Exemplo 616]

Composto T5-4

3-Bromo-8-(1-metanossulfonil-piperidin-4-ilóxi)-5,6,6-trimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A9-7, o composto do título foi preparado de composto T5-3 e cloreto de metanossulfonila.

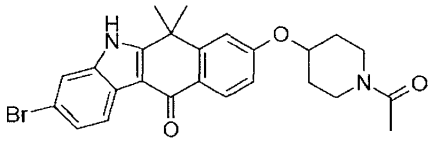
LCMS: m/z 531 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,38 min (condição de análise D)

[Exemplo 617]

Composto T5-5

8-(1-Acetil-piperidin-4-ilóxi)-3-bromo-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A9-1, o composto do título foi preparado de composto T5-3 e anidrido acético.

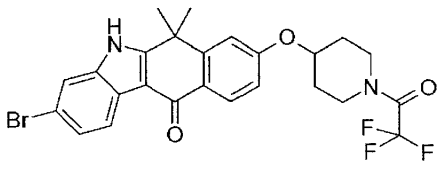
LCMS: m/z 482 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,10 min (condição de análise D)

[Exemplo 618]

Composto T6-1

3-Bromo-6,6-dimetil-8-[1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-piperidin-4-ilóxi]-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A9-1, o composto do título foi preparado de composto T6-2 e anidrido trifluoroacético.

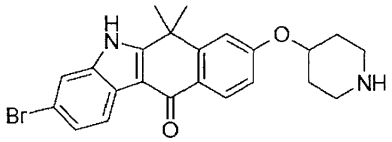
LCMS: m/z 535 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,53 min (condição de análise D)

[Exemplo 619]

Composto T6-2

3-Bromo-6,6-dimetil-8-(piperidin-4-ilóxi)-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



3-Bromo-6,6-dimetil-8-[1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-piperidin-4-ilóxi]-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Composto T6-1, 28,0 mg, 52,3 μmol) foi dissolvido em THF (1,00 mL) e metanol (0,50 mL), adicionado com solução aquosa de hidróxido de potássio (1,00 mL, 20 peso %), e agitado em temperatura ambiente durante 1 hora. A solução reacional foi adicionada à água, e extraída com solução de mistura de clorofórmio e metanol, e seca sobre sulfato de sódio. Em seguida, após filtrar e concentrar sob pressão reduzida, 3-bromo-6,6-dimetil-8-(piperidin-4-ilóxi)-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona foi obtido como um produto bruto.

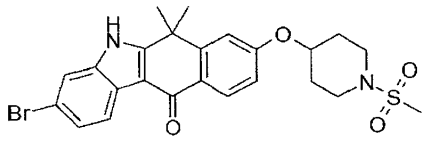
LCMS: m/z 439 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,83 min (condição de análise D)

[Exemplo 620]

Composto T6-3

3-Bromo-8-(1-metanossulfonil-piperidin-4-ilóxi)-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A9-1, o composto do título foi preparado de composto T6-2 e clo-

reto de mesila.

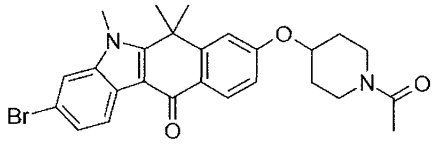
LCMS: m/z 517 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,23 min (condição de análise D)

[Exemplo 621]

Composto T6-4

8-(1-Acetil-piperidin-4-ilóxi)-3-bromo-5,6,6-trimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A9-1, o composto do título foi preparado de composto T6-2 e anidrido acético.

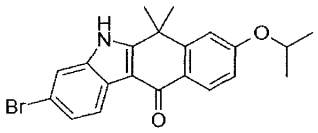
LCMS: m/z 496 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,27 min (condição de análise D)

[Exemplo 622]

Composto T7-1

3-Bromo-8-isopropóxi-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



O composto do título foi obtido como um subproduto da síntese de composto T4-1.

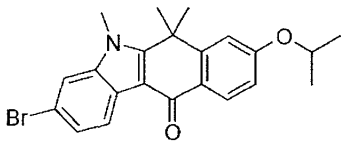
LCMS: m/z 398 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,18 min (condição de análise F)

[Exemplo 623]

Composto T7-2

3-Bromo-8-isopropóxi-5,6,6-trimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A10-2, o composto do título foi preparado de composto T7-1.

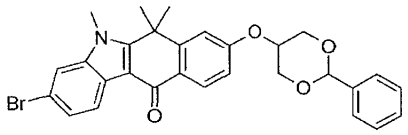
LCMS: m/z 413 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,70 min (condição de análise D)

[Exemplo 624]

Composto T8-1

3-Bromo-5,6,6-trimetil-8-(2-fenil-[1,3]dioxan-5-ilóxi)-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A10-2, o composto do título foi preparado de composto T4-1.

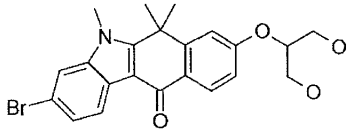
LCMS: m/z 532 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,90 min (condição de análise D)

[Exemplo 625]

Composto T8-2

3-Bromo-8-(2-hidróxi-1-hidroximetil-etóxi)-5,6,6-trimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A7-13-2, o composto do título foi preparado de composto T4-1.

LCMS: m/z 444 $[M+H]^+$

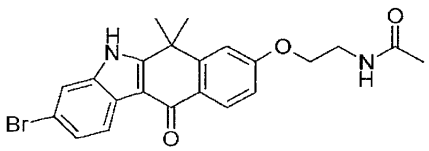
Tempo de retenção de HPLC: 1,90 min (condição de análise D)

[Exemplo 626]

Composto T9

N-[2-(3-Bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-

benzo[b]carbazol-8-ilóxi)-etil]-acetamida



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A7-17, o composto do título foi preparado de composto A5-1 e (N-(2-cloro-etil)-acetamida.

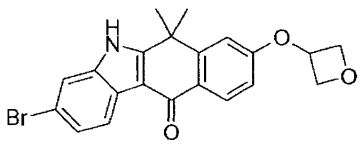
LCMS: m/z 441 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,92 min (condição de análise D)

[Exemplo 627]

Composto T10

3-Bromo-6,6-dimetil-8-(oxetan-3-ilóxi)-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A7-17, o composto do título foi preparado de composto A5-1 e o-xetan-3-il éster de ácido tolueno-4-sulfônico.

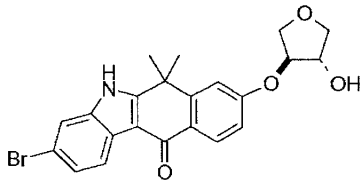
LCMS: m/z 412 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,17 min (condição de análise D)

[Exemplo 628]

Composto T11

3-Bromo-8-(4-hidróxi-tetra-hidro-furan-3-ilóxi)-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Sob atmosfera de nitrogênio, 2,2-dióxido de tetra-hidro-furo[3,4-d][1,3,2]dioxatiol (71,5 mg, 0,420 mmol) foi dissolvido em DMF (1,40 mL), adicionado com 3-bromo-8-hidróxi-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-

11-ona (Composto A5-1, 50,0 mg, 0,140 mmol) e carbonato de césio (228 mg, 0,700 mmol), e agitado a 80°C durante 15 h. Subsequentemente, ácido sulfúrico (0,10 mL, 18 M), THF (3,00 mL) e água (0,50 mL) foram adicionados à mistura, que foi em seguida agitada em temperatura ambiente durante 24 h e também a 60°C durante 24 h. A solução reacional foi adicionada à água, extraída com acetato de etila, lavada com água, solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, e salmoura saturada, e seca sobre sulfato de sódio. Após filtrar e concentrar sob pressão reduzida, os resíduos resultantes foram lavados com diclorometano e purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel NH (acetato de etila/THF) para obter o composto alvo (44,7 mg, 72%).

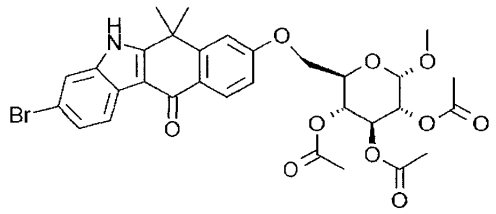
LCMS: m/z 442 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,98 min (condição de análise D)

[Exemplo 629]

Composto T12-1

(2S,3R,4S,5R,6R)-4,5-diacetóxi-6-(3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloximetil)-2-metóxi-tetra-hidro-piran-3-il éster de ácido acético



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A7-1, o composto do título foi preparado de composto A5-1 e 2,3,4-tri-O-acetil-α-D-glucopiranosida de metila.

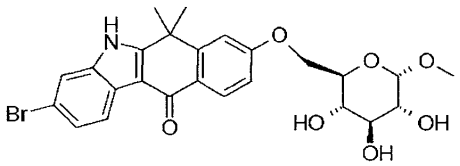
LCMS: m/z 658 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,38 min (condição de análise D)

[Exemplo 630]

Composto T12-2

3-Bromo-6,6-dimetil-8-((2R,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-trihidróxi-6-metóxi-tetra-hidro-piran-2-ilmetóxi)-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Sob atmosfera de nitrogênio, à (2S,3R,4S,5R,6R)-4,5-diacetóxi-6-(3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-iloximetil)-2-metóxi-tetra-hidro-piran-3-il éster de ácido acético (Composto T12-1, 34,0 mg, 51,63 μmol), solução de metanol (2,50 mL, 2 M) de amônia foi adicionada, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 21 h. A solução reacional foi concentrada sob pressão reduzida, e os resíduos resultantes foram lavados com dietil éter para obter o composto alvo (25,7 mg, 94%).

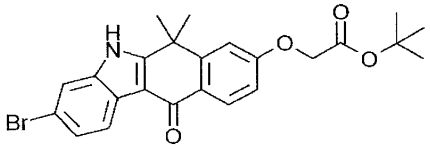
LCMS: m/z 532 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,42 min (condição de análise D)

[Exemplo 631]

Composto T13-1

terc-butil éster de ácido (3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilóxi)-acético



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A7-17, o composto do título foi preparado de composto A5-1 e terc-butil éster de ácido bromo-acético.

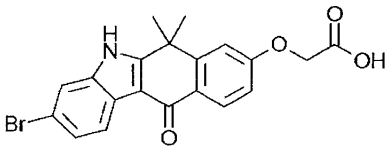
LCMS: m/z 470 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,53 min (condição de análise D)

[Exemplo 632]

Composto T13-2

ácido (3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilóxi)-acético



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A8-1, o composto do título foi preparado de composto T13-1.

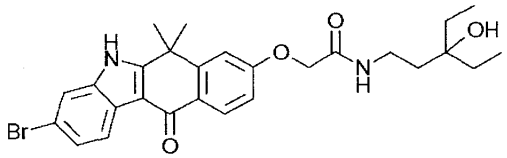
LCMS: m/z 414 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,50 min (condição de análise D)

[Exemplo 633]

Composto T13-3

2-(3-Bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilóxi)-N-(3-etil-3-hidróxi-pentil)-acetamida



Sob atmosfera de nitrogênio, (3-azida-1,1-dietil-propóxi)-trimetil-silano (16,6 mg, 72,42 μmol) foi dissolvido em tolueno (0,48 mL), adicionado com ácido 3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilóxi)-acético (20,0 mg, 48,28 μmol) e peneiras moleculares de 4 angstrom, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 5 min. A seguir, a mistura foi adicionada com trimetilfosfina (10,2 μL, 96,56 μmol) e agitada a 80°C durante 22 h. A solução reacional foi adicionada ao ácido clorídrico (1 M), extraída com acetato de etila, lavada com água, solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, salmoura saturada e seca sobre sulfato de sódio. Após filtrar e concentrar sob pressão reduzida, os resíduos resultantes foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (metanol/diclorometano) para obter o composto alvo (0,7 mg, 3%).

LCMS: m/z 527 $[M+H]^+$

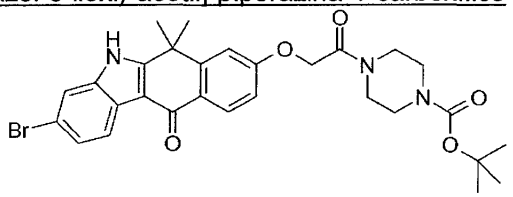
Tempo de retenção de HPLC: 2,93 min (condição de análise D)

[Exemplo 634]

Composto T13-4

terc-butil éster de ácido 4-[2-(3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-

hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilóxi)-acetil]-piperazina-1-carboxílico



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A9-10, o composto do título foi preparado de composto T13-2 e 1-(terc-butoxicarbonil)piperazina.

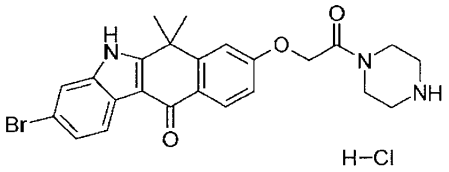
LCMS: m/z 582 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,32 min (condição de análise D)

[Exemplo 635]

Composto T13-5

sal de ácido clorídrico 3-bromo-6,6-dimetil-8-(2-oxo-2-piperazin-1-il-etóxi)-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A8-1, o composto do título foi preparado de composto T13-4.

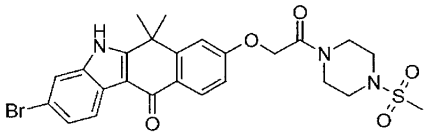
LCMS: m/z 482 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,75 min (condição de análise D)

[Exemplo 636]

Composto T13-6

3-Bromo-8-[2-(4-metanossulfonil-piperazin-1-il)-2-oxo-etóxi]-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A9-1, o composto do título foi preparado de composto T13-5 e cloreto de metanossulfonila.

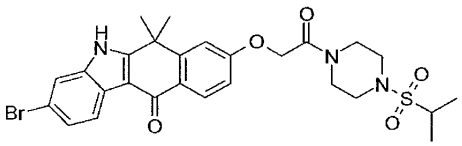
LCMS: m/z 560 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,00 min (condição de análise D)

[Exemplo 637]

Composto T13-7

3-Bromo-6,6-dimetil-8-{2-oxo-2-[4-(propano-2-sulfonil)-piperazin-1-il]-etóxi}-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A9-1, o composto do título foi preparado de composto T13-5 e cloreto de isopropilsulfonila.

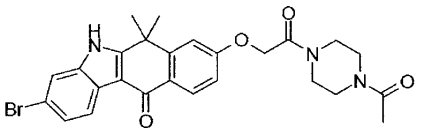
LCMS: m/z 588 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,47 min (condição de análise D)

[Exemplo 638]

Composto T13-8

8-[2-(4-Acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etóxi]-3-bromo-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A9-1, o composto do título foi preparado de composto T13-5 e anidrido acético.

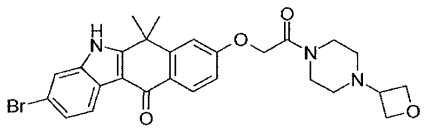
LCMS: m/z 524 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,85 min (condição de análise D)

[Exemplo 639]

Composto T13-9

3-Bromo-6,6-dimetil-8-[2-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-2-oxo-etóxi]-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto B3-32, o composto do título foi preparado de composto T13-5 e 3-oxetanona.

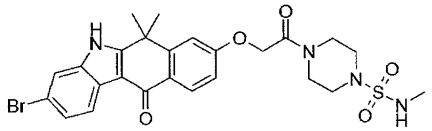
LCMS: m/z 538 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,88 min (condição de análise D)

[Exemplo 640]

Composto T13-10

metilamida de ácido 4-[2-(3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il-óxi)-acetil]-piperazina-1-sulfônico



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A9-1, o composto do título foi preparado de composto T13-5 e metilamida de ácido 2-oxo-oxazolidina-3-sulfônico.

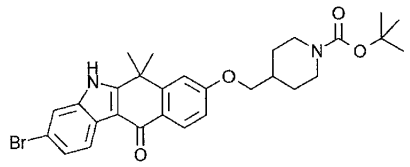
LCMS: m/z 575 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,29 min (condição de análise A)

[Exemplo 641]

Composto T14-1

terc-butil éster de ácido 4-(3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il oximetil)-piperidina-1-carboxílico



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A7-1, o composto do título foi preparado de composto A5-1 e 1-(terc-butoxicarbonil)-4-(hidroximetil)piperidina.

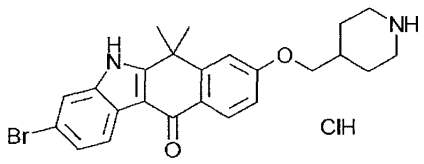
LCMS: m/z 553 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,80 min (condição de análise D)

[Exemplo 642]

Composto T14-2

sal de ácido clorídrico de 3-bromo-6,6-dimetil-8-(piperidin-4-ilmetóxi)-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A8-1, o composto do título foi preparado de composto T14-1.

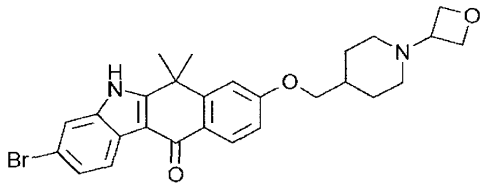
LCMS: m/z 454 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,90 min (condição de análise D)

[Exemplo 643]

Composto T14-3

3-Bromo-6,6-dimetil-8-(1-oxetan-3-il-piperidin-4-ilmetóxi)-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto B3-32, o composto do título foi preparado de composto T14-2 e 3-oxetanona.

^{1}H-RMN(400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9,24 (1 H, s), 8,37 (1 H, d, 8,8 Hz), 8,30 (1 H, d, 8,3 Hz), 7,57 (1 H, d, 1,5 Hz), 7,41 (1 H, dd, 8,3, 1,5 Hz), 7,08 (1 H, d, 2,4 Hz), 6,98 (1 H, dd, 8,8, 2,4 Hz) 4,60-4,95 (7 H, m), 3,93 (2 H, d, 5,9 Hz), 3,50 (1 H, m), 2,83 (2 H, d, 11,2 Hz), 1,89 (4 H, m), 1,78 (6 H, s),

LCMS: m/z 509 $[M+H]^+$

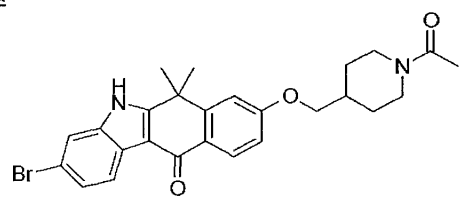
Tempo de retenção de HPLC: 2,10 min (condição de análise A)

[Exemplo 644]

Composto T14-4

8-(1-Acetil-piperidin-4-ilmetóxi)-3-bromo-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-

benzo[b]carbazol-11-ona



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A9-1, o composto do título foi preparado de composto T14-2 e anidrido acético.

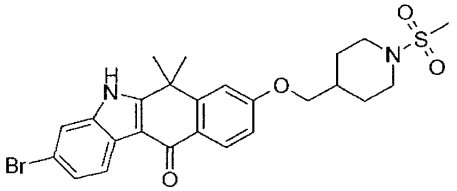
LCMS: m/z 495 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,53 min (condição de análise A)

[Exemplo 645]

Composto T14-5

3-Bromo-8-(1-metanossulfonil-piperidin-4-ilmetóxi)-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A9-1, o composto do título foi preparado de composto T14-2 e cloreto de metanossulfonila.

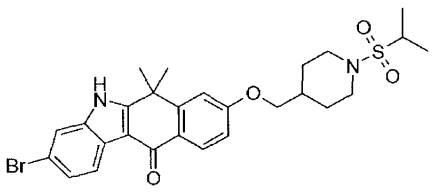
LCMS: m/z 531 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,30 min (condição de análise D)

[Exemplo 646]

Composto T14-6

3-Bromo-6,6-dimetil-8-[1-(propano-2-sulfonil)-piperidin-4-ilmetóxi]-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar

composto A9-1, o composto do título foi preparado de composto T14-2 e cloreto de isopropilsulfonila.

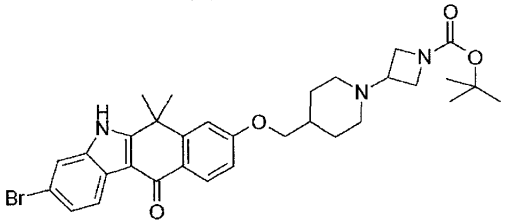
LCMS: m/z 559 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,58 min (condição de análise D)

[Exemplo 647]

Composto T14-7

terc-butil éster de ácido 3-[4-(3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il oximetil)-piperidin-1-il]-azetidina-1-carboxílico



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto B3-32, o composto do título foi preparado de composto T14-2 e terc-butil éster de ácido 3-oxo-azetidina-1-carboxílico.

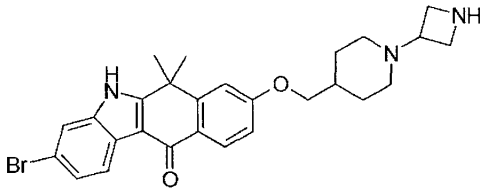
LCMS: m/z 608 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,29 min (condição de análise A)

[Exemplo 648]

Composto T14-8

8-(1-Azetidin-3-il-piperidin-4-ilmetóxi)-3-bromo-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A8-1, o composto do título foi preparado de composto T14-7.

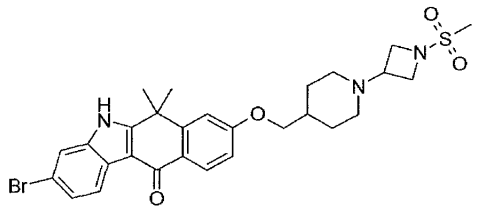
LCMS: m/z 508 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,90 min (condição de análise A)

[Exemplo 649]

Composto T14-9

3-Bromo-8-[1-(1-metanossulfonil-azetidin-3-il)-piperidin-4-ilmetóxi]-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A9-1, o composto do título foi preparado de composto T14-8 e cloreto de mesila.

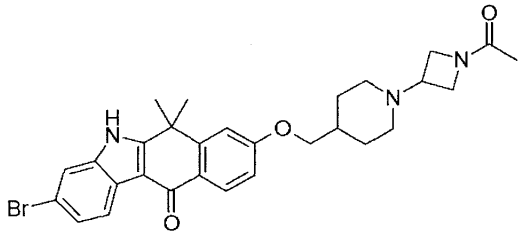
LCMS: m/z 586 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,06 min (condição de análise A)

[Exemplo 650]

Composto T14-10

8-[1-(1-Acetil-azetidin-3-il)-piperidin-4-ilmetóxi]-3-bromo-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A9-1, o composto do título foi preparado de composto T14-8 e anidrido acético.

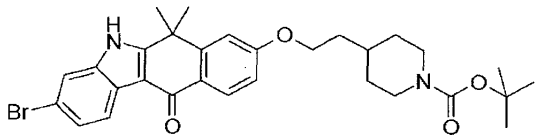
LCMS: m/z 550 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,53 min (condição de análise A)

[Exemplo 651]

Composto T15-1

terc-butil éster de ácido 4-[2-(3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilóxi)-etil]-piperidina-1-carboxílico



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A7-1, o composto do título foi preparado de composto A5-1 e N-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidina etanol.

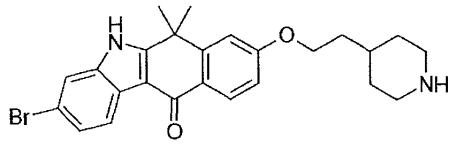
LCMS: m/z 567 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,29 min (condição de análise D)

[Exemplo 652]

Composto T15-2

3-Bromo-6,6-dimetil-8-(2-piperidin-4-il-etóxi)-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A8-1, o composto do título foi preparado de composto T15-1.

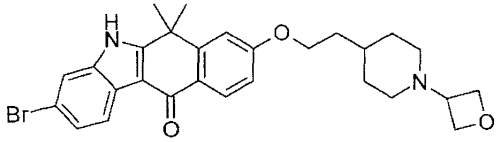
LCMS: m/z 467 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,95 min (condição de análise D)

[Exemplo 653]

Composto T15-3

3-Bromo-6,6-dimetil-8-[2-(1-oxetan-3-il-piperidin-4-il)-etóxi]-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto B3-32, o composto do título foi preparado de composto T15-2 e 3-oxetanona.

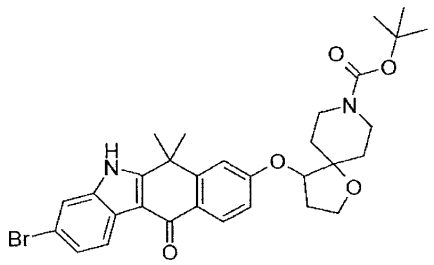
LCMS: m/z 523 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,28 min (condição de análise D)

[Exemplo 654]

Composto T16-1

terc-butil éster de ácido 4-(3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilóxi)-1-oxa-8-aza-espiro[4,5]decano-8-carboxílico



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A7-1, o composto do título foi preparado de composto A5-1 e terc-butil éster de ácido 3-hidróxi-1-oxa-8-aza-espiro[4,5]decano-8-carboxílico.

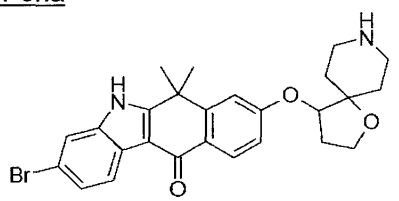
LCMS: m/z 595 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,08 min (condição de análise A)

[Exemplo 655]

Composto T16-2

3-Bromo-6,6-dimetil-8-(1-oxa-8-aza-espiro[4,5]decan-4-ilóxi)-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A8-1, o composto do título foi preparado de composto T16-1.

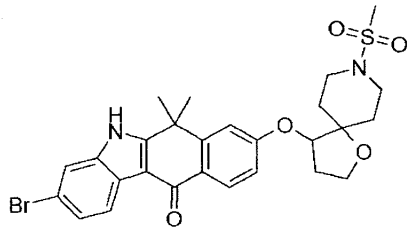
LCMS: m/z 496 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,99 min (condição de análise A)

[Exemplo 656]

Composto T16-3

3-Bromo-8-(8-metanossulfonil-1-oxa-8-aza-espiro[4,5]decan-4-ilóxi)-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A9-1, o composto do título foi preparado de composto T16-2 e cloreto de mesila.

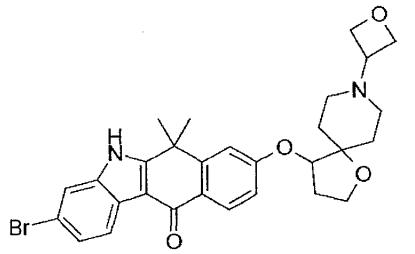
LCMS: m/z 573 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,56 min (condição de análise A)

[Exemplo 657]

Composto T16-4

3-Bromo-6,6-dimetil-8-(8-oxetan-3-il-1-oxa-8-aza-espiro[4,5]decan-4-ilóxi)-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto B3-32, o composto do título foi preparado de composto T16-2 e 3-oxetanona.

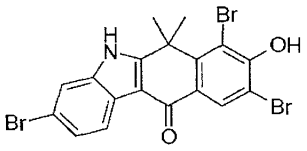
LCMS: m/z 551 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,01 min (condição de análise A)

[Exemplo 658]

Composto T17-1

3,7,9-Tribromo-8-hidróxi-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Sob atmosfera de nitrogênio, terc-butil éster de ácido 4-[1,3]ditian-2-ilideno-piperidina-1-carboxílico (100 g, 0,332 mmol) foi dissolvido em diclorometano (2,50 mL), adicionado com ácido trifluorometanossulfônico (30,8 μL, 0,348 mmol) a -20°C, e agitado em temperatura ambiente durante 30 minutos. A solução reacional foi resfriada para -70°C, e em seguida adicionada gota a gota com a solução de diclorometano (2,50 mL) de 3-bromo-8-hidróxi-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Composto A5-1, 177 mg, 0,498 mmol) e trietilamina (78,6 μL, 0,564 mmol). A seguir, sal de ácido hidrotrifluorico de trietilamina (262 μL, 1,610 mmol) e 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (460 mg, 1,610 mmol) foram adicionados a isto e agitados a -70°C durante 1 hora. A solução reacional foi adicionada à solução aquosa de hidróxido de sódio (1 M), extraída com acetato de etila, lavada com água, solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, salmoura saturada e seca sobre sulfato de sódio. Após filtrar e concentrar sob pressão reduzida, os resíduos resultantes foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) e cromatografia de coluna de aminossílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter o composto alvo (42,0 mg, 25%).

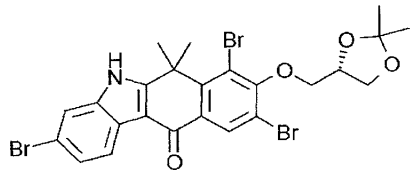
LCMS: m/z 511 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 6,34 min (condição de análise B)

[Exemplo 659]

Composto T17-2

3,7,9-Tribromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A7-1, o composto do título foi preparado de composto A17-1 e (S)-(+)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-metanol.

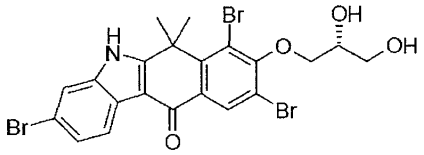
LCMS: m/z 625 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,41 min (condição de análise A)

[Exemplo 660]

Composto T17-3

3,7,9-Tribromo-8-((R)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A7-14-2, o composto do título foi preparado de composto T17-2.

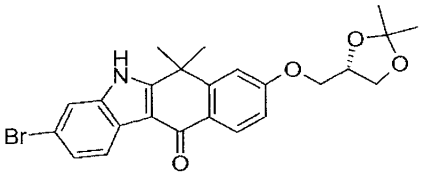
LCMS: m/z 585 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,44 min (condição de análise A)

[Exemplo 661]

Composto T18-1

3-Bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



3-Bromo-8-hidróxi-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Composto A5-1, 18,0 mg, 50,5 μmol) foi dissolvido em DMF (0,18 mL), adicionado com metil éster de (R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ila de ácido tolueno-4-sulfônico (14,5 mg, 0,0505 mmol) e carbonato de potássio (10,0 mg, 0,07575 mmol), e a mistura foi agitada a 70°C durante 3 dias. A solução reacional foi adicionada à água, extraída com acetato de etila, e a camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio. Os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por TLC preparativa (cloreto de metileno/metanol) para obter o composto do título (16,6 mg, 70%).

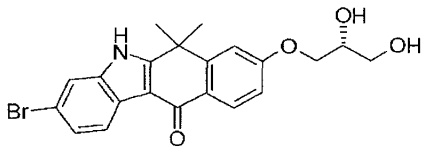
LCMS: m/z 470 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,01 min (condição de análise F)

[Exemplo 662]

Composto T18-2

3-Bromo-8-((R)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-14-2, o composto do título foi preparado de composto T18-1.

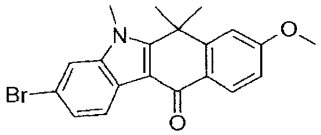
LCMS: m/z 430 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 4,72 min (condição de análise H)

[Exemplo 663]

Composto T19-1-1

3-Bromo-8-metóxi-5,6,6-trimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A10-1, o composto do título foi preparado de composto A4.

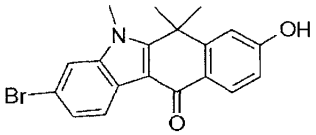
LCMS: m/z 384 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,84 min (condição de análise D)

[Exemplo 664]

Composto T19-1

3-Bromo-8-hidróxi-5,6,6-trimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A6, o composto do título foi preparado de composto T19-1-1.

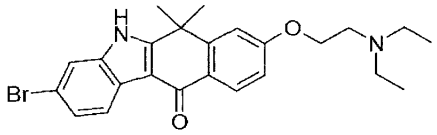
LCMS: m/z 370 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,40 min (condição de análise D)

[Exemplo 665]

Composto T19-2

3-Bromo-8-(2-dietilaminoetóxi)-6,6-trimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-17, o composto do título foi preparado de composto A5-1 (9,8 mg, 36%).

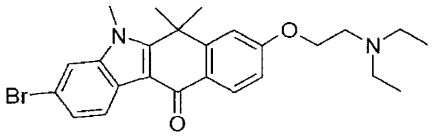
LCMS: m/z 455 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,96 min (condição de análise D)

[Exemplo 666]

Composto T19-3

3-Bromo-8-(2-dietilaminoetóxi)-5,6,6-trimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-17, o composto do título foi preparado de composto T19-1.

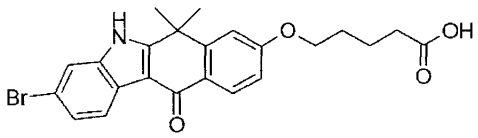
LCMS: m/z 469 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,09 min (condição de análise D)

[Exemplo 667]

Composto T20

ácido 5-(3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilóxi)-pentanoico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-17, composto A5-1 e 5-bromovalerato de metila foram reagidos, adicionados com NaOH a 1 N (140 μL), e em seguida agitados em tempera-

tura ambiente durante 2 horas. A mistura reacional foi adicionada com HCl a 2 N (70 μL), e concentrada sob pressão reduzida. Os resíduos resultantes foram purificados por TLC preparativa (cloreto de metileno : metanol = 15 : 1) para obter 7 mg (55%).

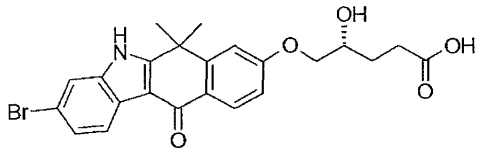
LCMS: m/z 456 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 5,88 min (condição de análise H)

[Exemplo 668]

Composto T21

ácido (R)-5-(3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ilóxi)-4-hidróxi-pentanoico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto T20, o composto do título foi preparado da reação entre composto A5-1 e metil éster de (R)-5-oxo-tetra-hidrofuran-2-ila de ácido tolueno-4-sulfônico.

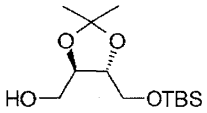
LCMS: m/z 471 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 4,57 min (condição de análise H)

[Exemplo 669]

Composto T22-0

[5-(Terc-butildimetilsilaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il]-metanol



Ao THF (50 mL), NaH (1,41 g, 0,032 mmol) foi adicionado em temperatura ambiente, seguido por adição de ((4R,5R)-5-hidroximetil-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metanol (5,0 g, 0,031 mmol) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Após isso, TBSCl (5,11 g, 0,034 mmol) foi adicionado em temperatura ambiente e agitado em temperatura ambiente durante a noite. A solução reacional foi

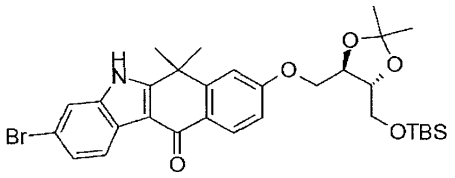
adicionada com solução aquosa saturada de carbonato de hidrogênio de sódio e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio. Os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter o composto do título (8,21 g, 96%).

^{1}H-RMN(270 MHz, DMSO-d_6) δ : 3,64-4,98(6 H, m), 2,37 (1 H, m), 1,41 (3 H, s), 1,40 (3 H, s), 0,90 (9 H, s), 0,08 (6 H, s)

[Exemplo 670]

Composto T22-1

3-bromo-8-[(4R,5R)-5-(terc-butildimetilsilaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi]-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-1, o composto do título foi preparado de composto A5-1 e [5-(terc-butildimetilsilaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il]-metanol (Composto T22-0) (704 mg, 80%).

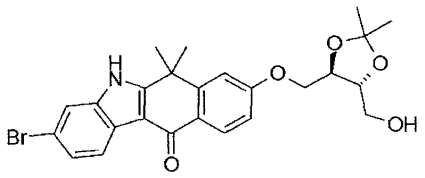
LCMS: m/z 614 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 4,00 min (condição de análise F)

[Exemplo 671]

Composto T22-1-1

3-bromo-8-((1R,5R)-5-hidroximetil-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Sob atmosfera de nitrogênio, à suspensão de DMF (0,4 mL) de 3-bromo-8-[(1R,5R)-5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi]-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona

(Composto T22-1, 50,3 mg, 0,0818 mmol) e iodeto de cobre (I) (34 mg), metóxido de sódio (solução de metanol a 1 M, 0,82 mL, 0,818 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 6 h e 45 min em temperatura ambiente de 90°C. Após resfriamento para temperatura ambiente, a mistura reacional foi adicionada com dietil éter e acetato de etila, e as matérias insolúveis foram removidas por filtração de celita. Os resíduos concentrados foram adicionados com dietil éter, hexano, acetato de etila e água, e em seguida a mistura foi extraída duas vezes com dietil éter. A camada orgânica foi lavada com água e subsequentemente com salmoura, seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto resultante foi purificado por TLC preparativa (Merck60 F_{254}, 0,5 mm) {solução para eluição: hexano/acetato de etila (1 : 2)} para obter o composto do título (substância oleosa incolor, 22,6 mg, 55%).

^{1}H-RMN(270 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,44-8,38 (1 H, b), 8,39 (1 H, d, 8,6 Hz), 8,31 (1 H, d, 8,2 Hz), 7,60 (1 H, d, 1,3 Hz), 7,44 (1 H, dd, 8,2 Hz, 1,3 Hz), 7,12 (1 H, d, 2,3 Hz), 7,02 (1 H, dd, 8,6 Hz, 2,3 Hz), 4,41-4,10 (4 H, m), 4,00-3,88 (1 H, m), 3,86-3,76 (1 H, m), 1,78 (6 H, s), 1,50 (3 H, s), 1,49 (3 H, s)

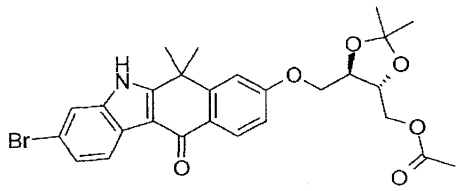
LCMS: m/z 500 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,85 min (condição de análise C)

[Exemplo 672]

Composto T22-1-2

metil éster de (3R,4R)-5-(3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il oximetil)-2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-ila de ácido acético



O composto do título foi obtido como um subproduto da síntese de T22-1-1 (sólido branco, 17,8 mg, 40%).

^{1}H-RMN(270 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,92-8,80 (1 H, b), 8,40 (1 H, d, 8,9 Hz), 8,31 (1 H, d, 8,6 Hz), 7,58 (1 H, d, 1,7 Hz), 7,43 (1 H, dd, 8,6 Hz, 1,7

Hz), 7,14 (1 H, d, 2,3 Hz), 7,02 (1 H, dd, 8,9 Hz, 2,3 Hz), 4,51-4,38 (1 H, m), 4,34-4,16 (4 H, m), 2,13 (3 H, s), 1,78 (6 H, s), 1,50 (6 H, s)

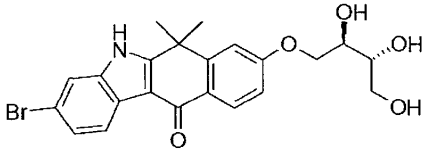
LCMS: m/z 542 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,00 min (condição de análise C)

[Exemplo 673]

Composto T22-2

3-bromo-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidróxi-butóxi)-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-14-2, o composto do título foi preparado de composto T22-1 (2,83 g, 95%).

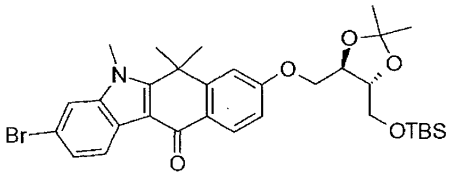
LCMS: m/z 460 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 4,50 min (condição de análise H)

[Exemplo 674]

Composto T22-3

3-bromo-8-[(4R,5R)-5-(terc-butildimetilsilaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi]-5,6,6-trimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-4, o composto do título foi preparado de composto T22-1.

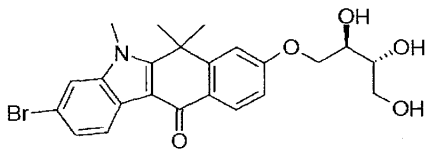
LCMS: m/z 628 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 4,74 min (condição de análise F)

[Exemplo 675]

Composto T22-4

3-bromo-8-((2R,3R)-2,3-di-hidróxi-pentilóxi)-5,6,6-trimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-14-2, o composto do título foi preparado de composto T22-3.

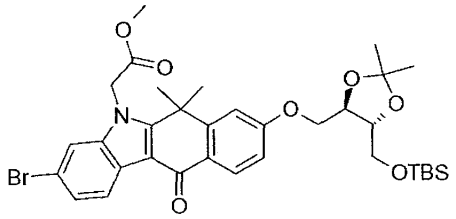
LCMS: m/z 475 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 4,86 min (condição de análise H)

[Exemplo 676]

Composto T22-5

metil éster de ácido {3-bromo-8-[(4R,5R)-5-(terc-butildimetilsilaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-benzo[b]carbazol-5-il}-acético



Sob atmosfera de nitrogênio, 3-bromo-8-[(4R,5R)-5-(terc-butildimetilsilaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi]-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Composto T22-1, 40,0 mg, 65,2 μmol) foi dissolvido em DMF (0,20 mL), adicionado a 0°C com bromoacetato de metila (30,5 μL, 134,5 μmol) e hidreto de sódio (4,5 mg, 132 μmol), e em seguida agitado em temperatura ambiente durante 2 horas. Os resíduos obtidos da solução reacional após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter o composto do título (44,5 mg, 85%).

LCMS: m/z 686 $[M+H]^+$

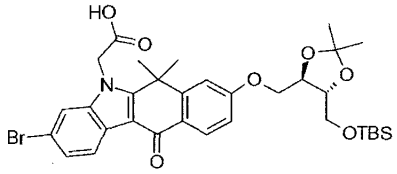
Tempo de retenção de HPLC: 3,35 min (condição de análise D)

[Exemplo 677]

Composto T22-6

ácido {3-bromo-8-[(4R,5R)-5-(terc-butildimetilsilaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-

benzo[b]carbazol-5-il}-acético



Metil éster de ácido {3-bromo-8-[(4R,5R)-5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-benzo[b]carbazol-5-il}-acético (Composto T22-5, 40 mg, 60,0 μmol) foi dissolvido em um solvente de mistura de metanol (120 μl) e água (30 μl), adicionado com monoidrato de hidróxido de lítio (10 mg, 240 μmol), e em seguida agitado 40°C durante 15 min. Os resíduos obtidos da solução reacional após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (cloreto de metileno/metanol) para obter o composto alvo (35,2 mg, 96%).

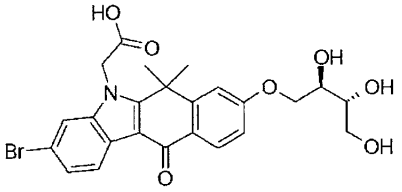
LCMS: m/z 672 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,41 min (condição de análise D)

[Exemplo 678]

Composto T22-7

ácido [3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-6,11-di-hidro-benzo[b]carbazol-5-il]-acético



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-14-2, o composto do título foi preparado de composto T22-6 (6,2 mg, 31%).

LCMS: m/z 518 $[M+H]^+$

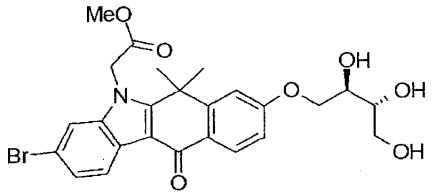
Tempo de retenção de HPLC: 1,30 min (condição de análise D)

[Exemplo 679]

Composto T22-8

metil éster de ácido [3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-

2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-6,11-di-hidro-benzo[b]carbazol-5-il]-acético



Ácido [3-bromo-6,6-dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-6,11-di-hidro-benzo[b]carbazol-5-il]-acético (Composto T22-6, 15,0 mg, 29,0 μmol) foi dissolvido em metanol (0,30 mL), adicionado com trimetilsilildiazometano (0,10 mL), e em seguida agitado em temperatura ambiente durante 1 hora. Os resíduos obtidos da solução reacional após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (cloreto de metileno/metanol) para obter o composto alvo (15,2 mg, 96%).

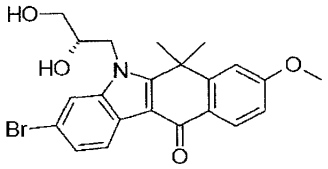
LCMS: m/z 532 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,80 min (condição de análise D)

[Exemplo 680]

Composto T23-1

3-bromo-5-((R)-1,2-di-hidroxietil)-8-metóxi-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto T18-1 e o composto T18-2, o composto do título foi preparado de composto A5-1 e (R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il metil éster de ácido tolueno-4-sulfônico.

LCMS: m/z 366 $[M+H]^+$

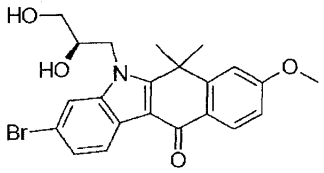
Tempo de retenção de HPLC: 4,50 min (condição de análise H)

[Exemplo 681]

Composto T23-2

3-bromo-5-((S)-1,2-di-hidroxietil)-8-metóxi-6,6-dimetil-5,6-di-

hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto T18-1 e o composto T18-2, o composto do título foi preparado de composto A4 e metil éster de (S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ila de ácido tolueno-4-sulfônico.

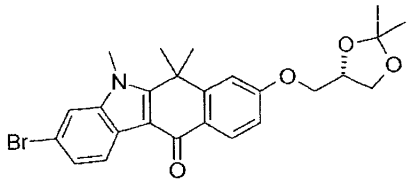
LCMS: m/z 366 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 4,50 min (condição de análise H)

[Exemplo 682]

Composto T24-1

3-bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-5,6,6-trimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Sob atmosfera de nitrogênio, à suspensão de DMF (1 mL) de 3-bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Composto T18-1, 112,2 mg, 0,239 mmol) e hidreto de sódio (60%) (19 mg, 0,477 mmol), resfriada em um banho de gelo, iodeto de metila (37 mL, 0,596 mmol) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 45 min, e em seguida adicionada com solução aquosa saturada de cloreto de amônio e solução aquosa saturada de tiossulfato de sódio sob resfriamento por gelo. A mistura foi extraída duas vezes com acetato de etila/dietil éter/hexano. A camada orgânica foi lavada com água e subsequentemente com solução aquosa de cloreto de amônio, seca sobre sulfato de sódio, e em seguida concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia de coluna flash {Merck Kieselgel60, solução para eluição: hexano/acetato de etila (1 : 1)}

para obter o composto do título (sólido branco, 107,3 mg, 93%).

^{1}H-RMN(270 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,41 (1 H, d, 8,6 Hz), 8,35 (1 H, d, 8,9 Hz), 7,56 (1 H, d, 1,7 Hz), 7,46 (1 H, dd, 8,6 Hz, 1,7 Hz), 7,14 (1 H, d, 2,3 Hz), 7,00 (1 H, dd, 8,9 Hz, 2,3 Hz), 4,60-4,49 (1 H, m), 4,20-3,90 (4 H, m), 4,03 (3 H, s), 1,88 (6 H, s), 1,50 (3 H, s), 1,43 (3 H, s)

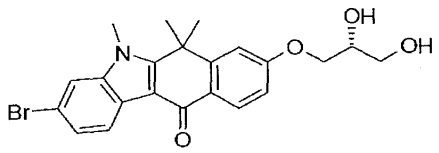
LCMS: m/z 484 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 6,59 min (condição de análise B)

[Exemplo 683]

Composto T24-2

3-bromo-8-((R)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-5,6,6-trimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Sob atmosfera de nitrogênio, à solução de THF (0,15 mL) - MeOH (0,1 mL) de 3-bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-5,6,6-trimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Composto T24-1, 15,5 mg, 0,0320 mmol), solução aquosa a 0,5 M de ácido sulfúrico (128 μL, 0,0640 mmol) foi adicionada em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente de 55°C durante 2 horas, resfriada para temperatura ambiente, e em seguida adicionada com dietil éter e subsequentemente com carbonato de hidrogênio de sódio (11 mg). A mistura foi extraída duas vezes com dietil éter/acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para obter o composto do título (sólido branco, 11,9 mg, 84%).

^{1}H-RMN(270 MHz, CD_3OD) δ : 8,26 (1 H, d, 8,6 Hz), 8,20 (1 H, d, 8,9 Hz), 7,77 (1 H, d, 1,7 Hz), 7,42 (1 H, dd, 8,6 Hz, 1,7 Hz), 7,33 (1 H, d, 2,3 Hz), 7,09 (1 H, dd, 8,9 Hz, 2,3 Hz), 4,26-3,96 (3 H, m), 4,10 (3 H, s), 3,74-3,66 (1 H, m), 1,92 (6 H, s)

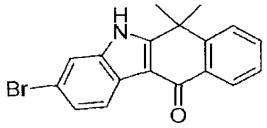
LCMS: m/z 444 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 4,65 min (condição de análise B)

[Exemplo 684]

Composto T25

3-bromo-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A3-1 e o composto A4, o composto do título foi preparado de 3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona (560 mg).

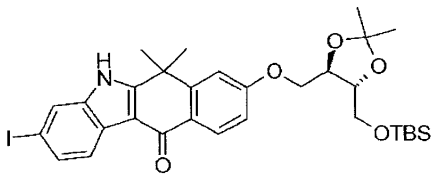
LCMS: m/z 340 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 4,57 min (condição de análise H)

[Exemplo 685]

Composto T26-1

8-[(4R,5R)-5-(Terc-butildimetilsilaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi]-3-iodo-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Sob atmosfera de nitrogênio, 3-bromo-8-[(4R,5R)-5-(terc-butildimetilsilaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi]-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Composto T22-1, 300 mg, 0,47 mmol), iodeto de sódio (147 mg, 0,94 mmol) e iodeto de cobre (9,40 mg, 0,047 mmol) foram dissolvidos em dioxano (1,00 ml), adicionados com (1R,2R)-N,N,N',N'-tetrametil-ciclo-hexano-1,2-diamina (15,4 μl, 0,094 mmol), e em seguida agitados a 110°C durante 16 horas. Os resíduos obtidos da solução reacional após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (cloreto de metileno/metanol) para obter o composto do título (220 mg, 70%).

LCMS: m/z 662 $[M+H]^+$

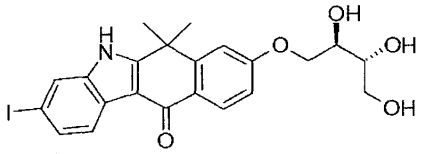
Tempo de retenção de HPLC: 3,40 min (condição de análise D)

[Exemplo 686]

Composto T26-2

3-Iodo-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidróxi-butóxi)-5,6-di-hidro-

benzo[b]carbazol-11-ona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-14-2, o composto do título foi preparado de composto T26-1 (17,0 mg, 90%).

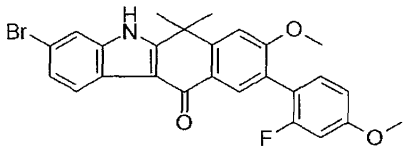
LCMS: m/z 508 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,77 min (condição de análise D)

[Exemplo 687]

Composto T27-1

3-bromo-9-(2-fluoro-4-metóxi-fenil)-8-metóxi-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



À mistura de 6-bromo-7-metóxi-1,1-dimetil-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona (Composto E1, 410 mg, 1,44 mmol), tetracistrifenilfosfina paládio (80 mg, 0,05 eq.) e carbonato de sódio (614 mg, 4 eq.), tolueno (3 mL) e água (1 ml) foram adicionados e em seguida agitados em temperatura ambiente e a 90°C durante 3 horas. A mistura foi extraída adicionando água e dietil éter, e a camada orgânica foi lavada com salmoura, e seca sobre sulfato de magnésio. Os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter 6-(2-fluoro-4-metóxi-fenil)-7-metóxi-1,1-dimetil-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona (sólido branco, 320 mg).

6-(2-Fluoro-4-metóxi-fenil)-7-metóxi-1,1-dimetil-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona (320 mg, 0,1 mmol) e 3-bromofenil-hidrazina (0,29 g, 1,3 eq.) desse modo obtidos foram dissolvidos em ácido acético (1 mL), e agitados sob atmosfera de nitrogênio a 90°C durante 8 h. Após resfriamento, a solução reacional foi adicionada com acetato de etila, lavada com água, solução aquosa saturada de carbonato de hidrogênio de sódio, e salmoura saturada,

seca sobre sulfato de magnésio, e em seguida filtrada. Os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram dissolvidos em THF (3 mL) compreendendo 10% de água, adicionados com DDQ (227 mg, 3 eq.) em temperatura ambiente, e agitados em temperatura ambiente durante 2 horas. À solução reacional, a solução de mistura de THF/dietil éter (1 : 1) foi adicionada, e a solução reacional foi lavada com solução aquosa de hidróxido de sódio a 0,5 N e salmoura saturada, seca sobre sulfato de sódio, e em seguida filtrada. Os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter o composto do título (sólido vermelho, 75 mg).

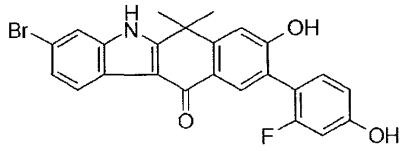
LCMS: m/z 494, 496 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,10 min (condição de análise C)

[Exemplo 688]

Composto T27-2

3-bromo-9-(2-fluoro-4-hidróxi-fenil)-8-hidróxi-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A6, o composto do título foi preparado de composto T27-1.

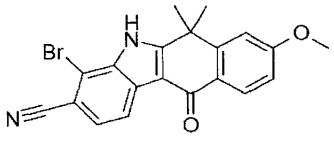
LCMS: m/z 464, 466 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,68 min (condição de análise C)

[Exemplo 689]

Composto U5

4-bromo-8-metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbzaol-3-carbonitrila



2-Bromo-3-nitro-benzonitrila (Composto U1, 678 mg, 2,987 mmol) foi dissolvido em etanol (20,9 mL) e água (8,96 mL), adicionado com

ácido acético (2,39 mL, 41,81 mmol) e ferro (1,17 g, 20,91 mmol), e agitado a 60°C durante 18 h. A solução reacional foi vertida em solução aquosa de hidróxido de sódio (1 M), extraída com acetato de etila, lavada com água e salmoura saturada, seca sobre sulfato de sódio, e em seguida filtrada. Após concentração sob pressão reduzida, 3-amino-2-bromo-benzonitrila (Composto U2) foi obtido como um produto bruto.

O produto bruto obtido do acima foi dissolvido em solução aquosa a 12 M de ácido clorídrico (4,00 mL), adicionado lentamente a 0°C com solução aquosa em que nitrito de sódio (247 mg, 3,584 mmol) é dissolvido em água (3,58 mL), e em seguida a mistura foi agitada a 0°C durante 30 minutos. Sob condições de proteção de luz, a solução aquosa em que di-idrato de cloreto de estanho (2,02 g, 8,961 mmol) é dissolvido em solução aquosa a 12 M de ácido clorídrico (4,00 mL) foi lentamente adicionada à solução reacional a 0°C, e em seguida a mistura foi agitada a 0°C durante 1 hora. A solução reacional foi vertida em solução aquosa a 5 M de hidróxido de sódio, extraída com acetato de etila, lavada com salmoura saturada, seca sobre sulfato de sódio, e filtrada. Após concentração sob pressão reduzida, 2-bromo-3-hidrazino-benzonitrila (Composto U3) foi obtido como um produto bruto. Sob atmosfera de nitrogênio, o produto bruto acima e 7-metóxi-1,1-dimetil-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona (Composto A2, 462 mg, 2,260 mmol) foram adicionados com TFA (6,78 mL) e agitados a 100°C durante 2 horas. Após resfriamento, a solução reacional foi vertida em solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, extraída com acetato de etila, lavada com água e salmoura saturada, seca sobre sulfato de sódio, e filtrada. Após concentração sob pressão reduzida, 4-bromo-8-metóxi-6,6-dimetil-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbzaole-3-carbonitrila (Composto U4) foi obtido como um produto bruto. O produto bruto acima foi dissolvido em THF (10,0 mL) e água (1,00 mL), adicionado com 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (1,54 g, 6,780 mmol), e agitado em temperatura ambiente durante 20 h. A solução reacional foi vertida em solução aquosa a 1 M de hidróxido de sódio, extraída com ciclopentilmetil éter, lavada com solução aquosa a 1 M de hidróxido de sódio, água e salmoura saturada, seca sobre sulfato de sódio, e filtrada.

Os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram lavados com ciclopentilmetil éter para obter o composto do título (460 mg, 52%).

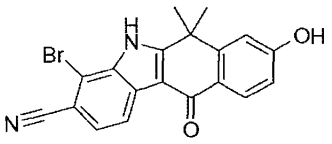
LCMS: m/z 395 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,25 min (condição de análise D)

[Exemplo 690]

Composto U6

8-Hidróxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbzaol-3-carbonitrila



4-Bromo-8-metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbzaol-3-carbonitrila (Composto U5, 325 mg, 0,822 mmol) foi adicionado com sal de cloridrato de piridina (3,80 g, 32,89 mmol) e agitado a 160°C durante 28 h. A solução reacional foi vertida em água, extraída com acetato de etila, lavada com água, seca sobre sulfato de sódio, e filtrada. Após concentração sob pressão reduzida, o composto do título foi obtido como um produto bruto.

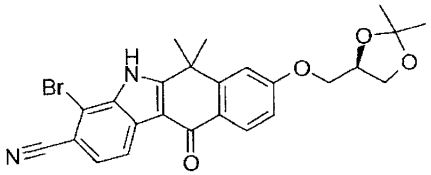
LCMS: m/z 381 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,92 min (condição de análise D)

[Exemplo 691]

Composto U7-1

4-bromo-8-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbzaol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-1, o composto do título foi preparado da reação entre composto U6 e (R)-(-)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol (354 mg, 87%).

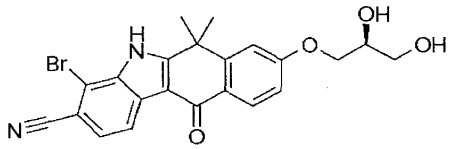
LCMS: m/z 495 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,35 min (condição de análise D)

[Exemplo 692]

Composto U7-2

4-bromo-8-((S)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbzaol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-14-2, o composto do título foi preparado de composto U7-1.

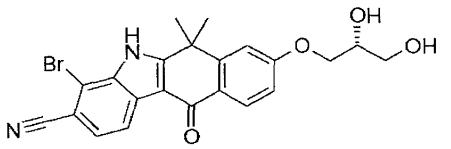
LCMS: m/z 455 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,40 min (condição de análise C)

[Exemplo 693]

Composto U8-2

8-((R)-2,3-Di-hidróxi-propóxi)-5,6,6-trimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbzaol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto U7-1 e o composto U7-2, o composto do título foi preparado da reação entre composto U6 e (S)-(+)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol (4,5 mg, 29%).

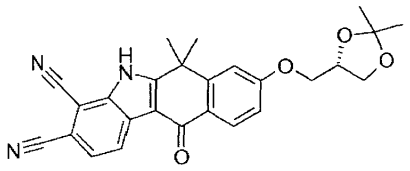
LCMS: m/z 455 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,37 min (condição de análise C)

[Exemplo 694]

Composto U8-3-1

8-((S)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3,4-dicarbonitrila



Sob atmosfera de nitrogênio, 4-bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbzaol-3-carbonitrila (Composto U6, 20,0 mg, 40,37 μmol) foi dissolvido em DMA (0,35 mL), adicionado com cianeto de cobre (I) (18,1 mg, 201,9 μmol), e agitado a 200°C durante 1 h sob irradiação com micro-onda. A solução reacional foi vertida em água, extraída com acetato de etila, lavada com água e salmoura saturada, seca sobre sulfato de sódio, e em seguida filtrada. Os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter o composto do título como um produto bruto.

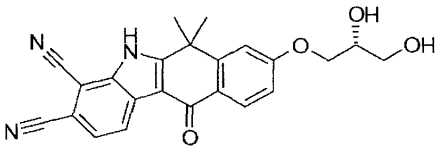
LCMS: m/z 442 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,30 min (condição de análise D)

[Exemplo 695]

Composto U8-3-2

8-((R)-2,3-Di-hidróxi-propóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3,4-dicarbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-14-2, o composto do título foi preparado de composto U8-3-1 (9,5 mg, 59%).

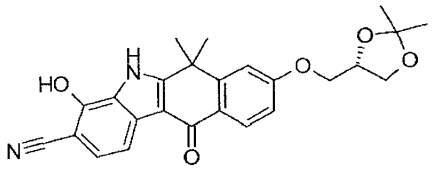
LCMS: m/z 402 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,40 min (condição de análise D)

[Exemplo 696]

Composto U8-4-1

8-((R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-4-hidróxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbzaol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto U9, o composto do título foi preparado como um produto bruto de composto U8-1 (9,5 mg, 59%).

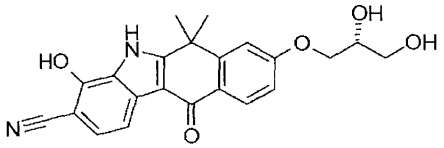
LCMS: m/z 433 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,34 min (condição de análise A)

[Exemplo 697]

Composto U8-4-2

8-((R)-2,3-Di-hidróxi-propóxi)-4-hidróxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbzaol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-14-2, o composto do título foi preparado de composto U8-4-1 (produto bruto) (9,7 mg, 52%).

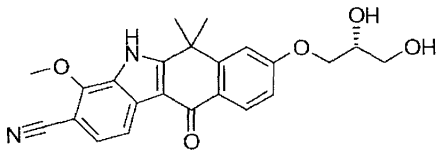
LCMS: m/z 393 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,69 min (condição de análise A)

[Exemplo 698]

Composto U8-4-3

8-((R)-2,3-Di-hidróxi-propóxi)-4-metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbzaol-3-carbonitrila



Sob atmosfera de nitrogênio, 8-((R)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-4-hidróxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbzaol-3-carbonitrila (Composto U8-4-2, 8,0 mg, 20,39 μmol) foi dissolvido em metanol (2,0 mL) e clorofórmio (2,00 mL), adicionado com trimetilsilildiazometano (solução de

dietil éter, 2 M, 15,3 μL, 30,58 μmol) e di-isopropiletilamina (0,05 mL), e em seguida agitado em temperatura ambiente durante 31 h. Os resíduos obtidos da solução reacional após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (metanol/diclorometano) para obter o composto do título (5,1 mg, 62%).

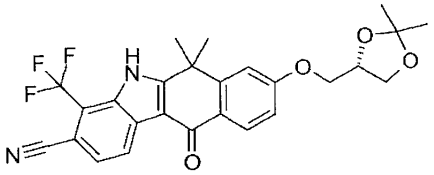
LCMS: m/z 407 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,74 min (condição de análise A)

[Exemplo 699]

Composto U8-5-1

8-((R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-4-trifluorometil-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbzaol-3-carbonitrila



Sob atmosfera de nitrogênio, 4-bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbzaol-3-carbonitrila (Composto U8-1, 25,0 mg, 50,47 μmol) foi dissolvido em DMF (0,75 mL), adicionado com iodeto de cobre (I) (48,0 mg, 252,3 μmol) e metil éster de ácido difluoro-fluorosulfonil-acético (31,9 μL, 252,3 μmol), e em seguida agitado a 100°C durante 2 dias. A solução reacional foi vertida em ácido clorídrico (1 M), extraída com acetato de etila, lavada com água, solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e salmoura saturada, seca sobre sulfato de sódio, e em seguida filtrada. Os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter o composto do título como um produto bruto.

LCMS: m/z 485 $[M+H]^+$

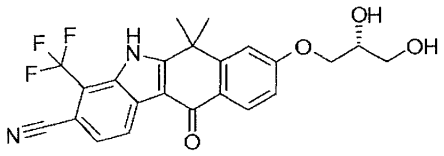
Tempo de retenção de HPLC: 2,88 min (condição de análise A)

[Exemplo 700]

Composto U8-5-2

8-((R)-2,3-Di-hidróxi-propóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-4-trifluorometil-

6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbzaol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-14-2, o composto do título foi preparado de composto U8-5-1 (4,0 mg, 30%).

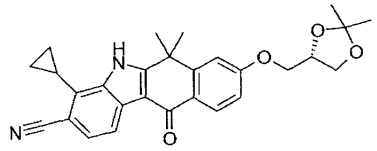
LCMS: m/z 445 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,17 min (condição de análise A)

[Exemplo 701]

Composto U8-6-1

4-Ciclopropil-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbzaol-3-carbonitrila



Sob atmosfera de nitrogênio, 2-ciclopropil-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (13,2 mg, 78,73 μmol) e fosfato de potássio (212,27 mg, 212,0 μmol) foram dissolvidos em água (0,20 mL), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 min. À solução reacional, 4-bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbzaol-3-carbonitrila (Composto U8-1, 30,0 mg, 60,56 μmol), acetato de paládio (1,36 mg, 6,056 μmol), e triciclo-hexilfosfina (solução de tolueno, 20 peso %, 17,0 mg, 12,11 μmol) foram adicionados e a mistura foi agitada a 80°C durante 24 h. A solução reacional foi vertida em ácido clorídrico (1 M), extraída com acetato de etila, lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e salmoura saturada, seca sobre sulfato de sódio, e em seguida filtrada. Os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter o composto do título (13,6 mg, 49%).

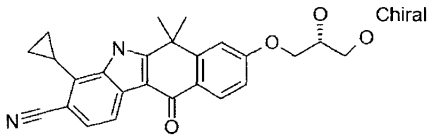
LCMS: m/z 457 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,38 min (condição de análise D)

[Exemplo 702]

Composto U8-6-2

4-Ciclopropil-8-((R)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbzaol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-14-2, o composto do título foi preparado de composto U8-6-1.

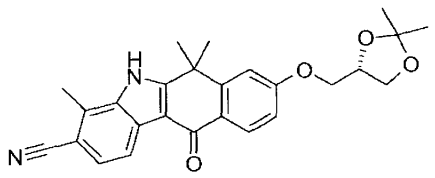
LCMS: m/z 417 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,42 min (condição de análise A)

[Exemplo 703]

Composto U8-7-1

(S)-8-((2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metóxi)-4,6,6-trimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbzaol-3-carbonitrila



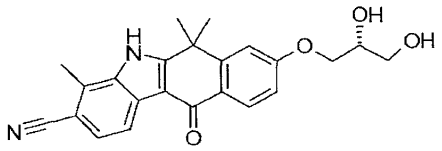
Sob atmosfera de nitrogênio, 4-bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbzaol-3-carbonitrila (Composto U8-1, 30,0 mg, 60,56 μmol) e cloreto de lítio (7,70 mg, 181,7 μmol) foram dissolvidos em DMF (1,00 mL), adicionados com estanho de tetrametila (12,5 μL, 90,84 μmol), tetracistrifenilfosfina paládio (3,50 mg, 6,056 μmol) e triciclo-hexilfosfina (solução de tolueno, 20 peso %, 17,0 mg, 3,028 μmol), e a mistura foi agitada a 100°C durante 24 h. A solução reacional foi vertida em ácido clorídrico (1 M), extraída com acetato de etila, lavada com água, solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e salmoura saturada, seca sobre sulfato de sódio, e em seguida filtrada. Os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de

etila/hexano) para obter 8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-4,6,6-trimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbzaol-3-carbonitrila como um produto bruto (20,9 mg, 80%).

[Exemplo 704]

Composto U8-7-2

8-((R)-2,3-Di-hidróxi-propóxi)-4,6,6-trimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbzaol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-14-2, o composto do título foi preparado de composto U8-7-1.

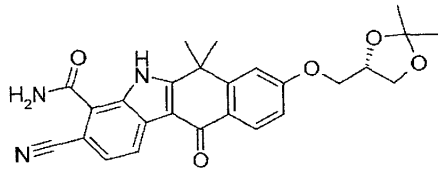
LCMS: m/z 391 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,82 min (condição de análise A)

[Exemplo 705]

Composto U8-8-1

amida de ácido 3-ciano-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-4-carboxílico



Sob atmosfera de nitrogênio, 4-bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbzaol-3-carbonitrila (Composto U8-1, 30,0 mg, 60,56 μmol), acetato de paládio (1,36 mg, 6,056 μmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (3,36 mg, 6,056 μmol), imidazol (4,12 mg, 60,56 μmol) e butóxi de terc-potássio (10,2 mg, 90,84 μmol) foram dissolvidos em formamida (3,00 mL) e a mistura foi agitada a 180°C durante 5 min sob irradiação com micro-onda. A solução reacional foi vertida em água, extraída com acetato de etila, lavada com água e salmoura saturada, seca sobre sulfato de sódio, e em seguida filtrada. Os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram puri-

ficados por cromatografia de coluna de sílica-gel (metanol/diclorometano) para obter o composto alvo (7,6 mg, 27%).

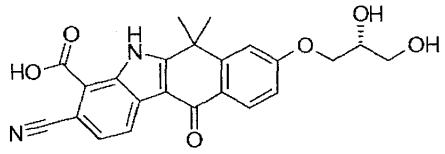
LCMS: m/z 460 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,82 min (condição de análise A)

[Exemplo 706]

Composto U8-8-2

ácido 3-ciano-8-((R)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-4-carboxílico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-14-2, o composto do título foi preparado de composto U8-8-1.

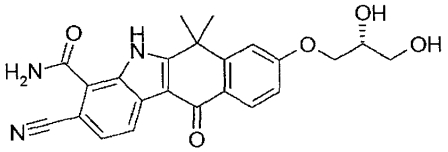
LCMS: m/z 421 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,57 min (condição de análise A)

[Exemplo 707]

Composto U8-8-3

amida de ácido 3-ciano-8-((R)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-4-carboxílico



O composto do título foi obtido como um subproduto da síntese de composto U8-8-2.

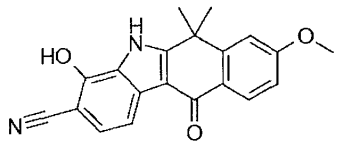
LCMS: m/z 420 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,27 min (condição de análise A)

[Exemplo 708]

Composto U9

4-Hidróxi-8-metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbzaol-3-carbonitrila



Sob atmosfera de nitrogênio, 4-bromo-8-metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbzaol-3-carbonitrila (Composto U5, 10,0 mg, 25,30 μmol), X-phos (1,07 mg, 2,530 μmol), hidróxido de sódio (4,36 mg, 75,90 μmol) e $Pd_2dba_3 \cdot CHCl_3$ (1,31 mg, 1,265 μmol) foram dissolvidos em dioxano (0,50 mL) e água (0,50 mL) e a mistura foi agitada a 100°C durante 1 hora. A solução reacional foi vertida em ácido clorídrico (1 M), extraída com acetato de etila, lavada com salmoura saturada, seca sobre sulfato de sódio, e em seguida filtrada. Os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) e lavados com diclorometano para obter o composto do título (5,4 mg, 64%).

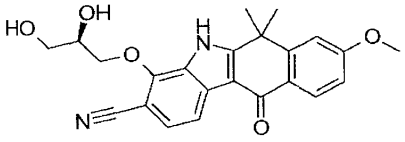
LCMS: m/z 333 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,62 min (condição de análise D)

[Exemplo 709]

Composto U10-1

4-((R)-2,3-Di-hidróxi-propóxi)-8-metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbzaol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-1, o composto do título foi preparado da reação entre composto U9 e (S)-(+)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol.

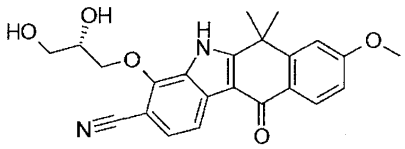
LCMS: m/z 407 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,06 min (condição de análise A)

[Exemplo 710]

Composto U10-2

4-((S)-2,3-Di-hidróxi-propóxi)-8-metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbzaol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-1, o composto do título foi preparado da reação entre composto U9 e (R)-(-)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol.

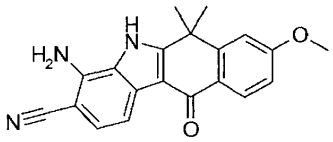
LCMS: m/z 407 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,06 min (condição de análise A)

[Exemplo 711]

Composto U11

4-Amino-8-metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbzaol-3-carbonitrila



Sob atmosfera de nitrogênio, 4-bromo-8-metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbzaol-3-carbonitrila (Composto U5, 25,0 mg, 63,25 μmol), iodeto de cobre (2,41 mg, 12,65 μmol), azida de sódio (20,6 mg, 316,3 μmol), (1S,2S)-N,N'-dimetil-ciclo-hexano-1,2-diamina (2,70 mg, 18,98 μmol), e ascorbato de sódio (1,25 mg, 6,325 μmol) foram dissolvidos em etanol (0,70 mL) e água (0,30 mL) e a mistura foi agitada a 100°C durante 2 horas. A solução reacional foi vertida em solução aquosa de hidróxido de sódio (1 M), extraída com acetato de etila, lavada com água e salmoura saturada, seca sobre sulfato de sódio, e em seguida filtrada. Os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (metanol/diclorometano) para obter o composto do título (5,6 mg, 27%).

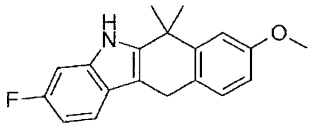
LCMS: m/z 332 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,16 min (condição de análise A)

[Exemplo 712]

Composto V2

3-Fluoro-8-metóxi-6,6-dimetil-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol



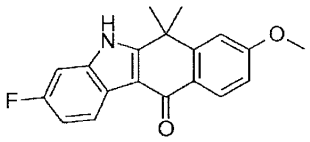
Sob atmosfera de nitrogênio, a suspensão de ácido acético (1 mL) de 7-metóxi-1,1-dimetil-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona (Composto A2, 101,0 mg, 0,495 mmol) e sal de ácido clorídrico de (3-fluoro-fenil)-hidrazina (Composto V1, 96,5 mg, 0,593 mmol) foi agitada em temperatura ambiente de 95°C durante 3,75 h. Após resfriamento para temperatura ambiente, a mistura reacional foi adicionada com água (1 mL) e hexano/acetato de etila (15 : 1) (0,5 mL), e agitada em temperatura ambiente durante 15 min. O sólido foi filtrado, lavado com hexano/acetato de etila (15 : 1), e em seguida seco sob pressão reduzida para obter o composto do título (pó bege, 72,7 mg, 50%).

^{1}H-RMN(270 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,92-7,82 (1 H, b), 7,47 (1 H, dd, 8,9 Hz, 5,6 Hz), 7,10-7,03 (2 H, m), 6,95-6,81 (2 H, m), 4,05 (2 H, s), 3,86 (3 H, s), 1,67 (6 H, s)

[Exemplo 713]

Composto V3

3-Fluoro-8-metóxi-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Sob atmosfera de nitrogênio, à solução de THF (1,8 mL)-água (0,18 mL) de 3-fluoro-8-metóxi-6,6-dimetil-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol (Composto V2, 72,4 mg, 0,245 mmol), DDQ (122,4 mg, 0,539 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 5 h. A mistura reacional foi adicionada com dietil éter e solução aquosa de hidróxido de sódio a 0,5 N (2 mL), e a mistura resultante foi extraída duas vezes com dietil éter. A camada orgânica foi lavada duas vezes com solução aquosa de hidróxido de sódio a 0,5 N (2 mL) e subsequentemente duas vezes com salmoura (2 mL), e seca sobre sulfato de sódio. Após concentração sob pressão reduzida, hexano/acetato de etila (5 : 1) e dietil éter foram adiciona-

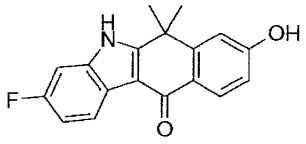
dos ao produto bruto obtido, e o sólido foi triturado. Após remover o sobrenadante e secar sob pressão reduzida, o composto do título foi obtido (sólido amarelo, 57,0 mg, 75%).

^{1}H-RMN(270 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,54-8,44 (1 H, b), 8,43-8,33 (2 H, m), 7,16-6,98 (4 H, m), 3,93 (3 H, s), 1,77 (6 H, s)

[Exemplo 714]

Composto V4

3-Fluoro-8-hidróxi-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



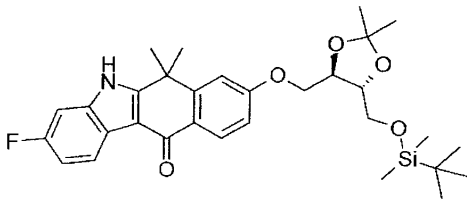
Mistura de 3-fluoro-8-metóxi-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Composto V3, 56,6 mg, 0,183 mmol) e cloreto de piridínio (0,65 g) foi agitada em temperatura ambiente de 160°C durante 12 h. A mistura reacional foi resfriada para temperatura ambiente, adicionada com acetato de etila e água, e a mistura resultante foi extraída quatro vezes com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água três vezes, seca sobre sulfato de sódio, e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto obtido foi usado para a próxima etapa sem outra purificação (sólido marrom, 61,6 mg, 100%).

^{1}H-RMN(270 MHz, CD_3OD) δ : 8,20 (1 H, dd, 8,9 Hz, 5,3 Hz), 8,15 (1 H, d, 9,6 Hz), 7,17 (1 H, dd, 9,6 Hz, 2,3 Hz), 7,12 (1 H, d, 2,3 Hz), 7,05-6,95 (1 H, m), 6,88 (1 H, dd, 8,9 Hz, 2,3 Hz), 1,74 (6 H, s)

[Exemplo 715]

Composto V5-1

8-[(1R,5R)-5-(Terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi]-3-fluoro-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



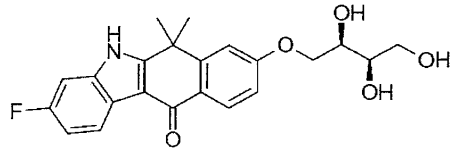
Sob atmosfera de nitrogênio, à solução de THF (1,5 mL) de 3-fluoro-8-hidróxi-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Composto V4, 0,183 mmol), (4S,5R)-5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-ol (75,9 mg, 0,275 mmol) e trifenilfosfina (72 mg, 0,275 mmol), solução de tolueno (125 μL, 0,275 mmol) de DEAD foi adicionada gota a gota em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente de 40°C durante 7 h. Após resfriamento para temperatura ambiente, a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida, e o produto bruto resultante foi purificado por TLC preparativa (Merck 60 F_{254}, 0,5 mm) {solução para eluição: hexano/acetato de etila (3 : 1)} para obter o composto do título (amorfo laranja pálido, 54,1 mg, 53,4%).

^{1}H-RMN(270 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,54-8,45 (1 H, b), 8,42-8,33 (2 H, m), 7,17-6,99 (4 H, m), 4,41-4,27 (2 H, m), 4,25-4,15 (1 H, m), 4,06-3,96 (1 H, m), 3,96-3,88 (1 H, m), 3,83-3,74 (1 H, m), 1,76 (3 H, s), 1,75 (3 H, s), 1,48 (3 H, s), 1,47 (3 H, s), 0,87 (9 H, s), 0,092 (6 H, s)

[Exemplo 716]

Composto V5-2

3-Fluoro-6,6-dimetil-8-((3R,4R)-2,3,4-trihidróxi-butóxi)-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Sob atmosfera de nitrogênio, à solução de THF (0,3 mL)-MeOH (0,1 mL) de 8-[(1R,5R)-5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi]-3-fluoro-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Composto V5-1, 52,8 mg, 0,0954 mmol), solução aquosa a 0,5 M de ácido sulfúrico (0,19 mL, 0,0954 mmol) foi adicionada em temperatura ambi-

ente. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente de 55°C durante 4 horas, resfriada para temperatura ambiente, e em seguida adicionada com dietil éter, carbonato de hidrogênio de sódio (20 mg) e água em ordem. A mistura foi extraída duas vezes com dietil éter e subsequentemente duas vezes com acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio, e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto resultante foi lavado com diclorometano, e seco sob pressão reduzida para obter o composto do título (pó branco, 29,9 mg, 78%).

^{1}H-RMN(270 MHz, CD_3OD) δ : 8,24 (1 H, d, 8,9 Hz), 8,19 (1 H, dd, 8,6 Hz, 5,3 Hz), 7,30 (1 H, d, 2,3 Hz), 7,18 (1 H, dd, 9. 2 Hz, 2,3 Hz), 7,09 (1 H, dd, 8,9 Hz, 2,3 Hz), 7,06-6,96 (1 H, m), 4,32-4,22 (1 H, m), 4,21-4,12 (1 H, m), 4,11-4,02 (1 H, m), 3,84-3,75 (1 H, m), 3,74-3,61 (2 H, m), 1,77 (6 H, s)

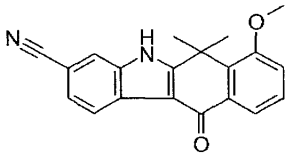
LCMS: m/z 400 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 4,02 min (condição de análise H)

[Exemplo 717]

Composto W2

7-((S)-2,3-Di-hidróxi-propóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbzaol-3-carbonitrila



À suspensão de tolueno de t-butóxido de sódio (700 mg, 2,5 eq.), 8-metóxi-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona (Composto W1, 500 mg, 2,9 mmol) foi adicionado gota a gota a 0°C. Após 15 minutos, a solução tornou-se de cor verde empreteada. A solução de mistura foi adicionada gota a gota com iodeto de metila (1,03 g, 2,5 eq.) e agitada a 15°C durante a noite. O sólido marrom precipitou-se. A solução reacional foi adicionada à solução aquosa saturada de cloreto de amônio/dietil éter sob agitação e resfriamento. Após isso, a solução foi extraída com dietil éter, e seca sobre sulfato de sódio. Após remover o solvente sob pressão reduzida, os resíduos resultantes foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter 8-metóxi-1,1-dimetil-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona

(350 mg).

8-Metóxi-1,1-dimetil-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona (250 mg, 1,23 mmol) e 3-cianofenil-hidrazina (0,2 g, 1,2 eq.) desse modo obtidos foram dissolvidos em ácido trifluoroacético (1 mL), e agitados a 120°C durante 1 h sob irradiação com micro-onda. Após resfriamento, a solução reacional foi adicionada com acetato de etila, lavada com água, solução aquosa saturada de carbonato de hidrogênio de sódio, e salmoura saturada, seca sobre sulfato de magnésio, e filtrada. Os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram dissolvidos em THF (3 mL) compreendendo 10% de água e adicionados em temperatura ambiente com DDQ (227 mg, 3 eq.). A mistura foi em seguida agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A solução reacional foi adicionada com solução de mistura de THF/dietil éter (1 : 1), lavada com solução aquosa de hidróxido de sódio a 0,5 N e salmoura saturada, seca sobre sulfato de sódio, e em seguida filtrada. Os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter 7-metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbzaol-3-carbonitrila (sólido marrom, 54 mg).

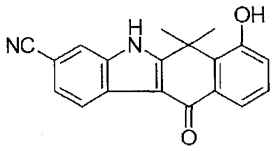
LCMS: m/z 317 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,00 min (condição de análise I)

[Exemplo 718]

Composto W3

7-Hidróxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbzaol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do composto A6, o composto do título foi preparado de composto W2.

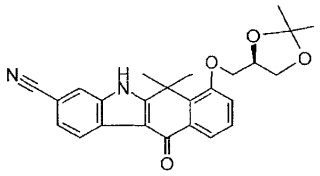
LCMS: m/z 316 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 0,93 min (condição de análise I)

[Exemplo 719]

Composto W4-1

7-((R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbzaol-3-carbonitrila



Sob atmosfera de nitrogênio, 7-metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbzaol-3-carbonitrila (Composto W3, 15 mg, 0,05 mmol) e trifenilfosfina (40 mg, 3 eq.) foram adicionados com THF (1 ml), também adicionados gota a gota com ((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metanol (20 mg, 3 eq.) e solução de tolueno a 2,19 N de azodicarboxilato de dietila (68 μL, 3 eq.), e a mistura foi agitada a 50°C durante 2 horas. Após resfriamento, a solução reacional foi adicionada com acetato de etila, lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio, e filtrada. Os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por TLC preparativa (acetato de etila/diclorometano), e o sólido resultante foi lavado com diclorometano para obter o composto alvo (pó marrom, 5 mg).

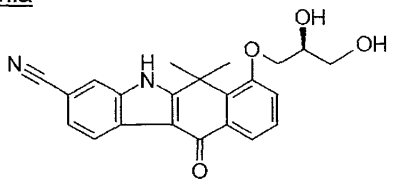
LCMS: m/z 417 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,04 min (condição de análise I)

[Exemplo 720]

Composto W4-2

7-((S)-2,3-Di-hidróxi-propóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbzaol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do composto S7-2, o composto do título foi preparado de composto W4-1.

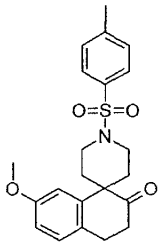
LCMS: m/z 377 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 0,88 min (condição de análise I)

[Exemplo 721]

Composto X1

1,1-espiro-4-piperidina-N-paratoluenosulfonil-7-metóxi-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona



7-Metóxi-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona (Composto A1, 100 mg, 0,568 mmol) foi dissolvido em tolueno (4 mL), adicionado com NaH (60% em óleo, 68 mg, 3 eq.), e agitado em temperatura ambiente durante 10 minutos. A solução de mistura foi adicionada com bis-(2-iodo-etil)-p-toluenossulfonamida (172 mg, 0,568 mmol), e agitada a 70°C durante 2 horas sob corrente de nitrogênio. Após resfriamento, a solução reacional foi adicionada à solução aquosa saturada de cloreto de amônio, extraída com acetato de etila, lavada com salmoura saturada, e em seguida seca sobre sulfato de magnésio. Os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (hexano : acetato de etila / 3 : 1) para obter o composto do título (substância oleosa incolor, 62 mg, 33 %).

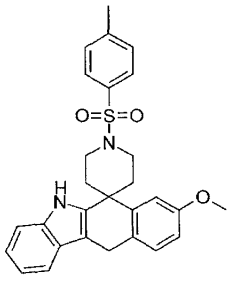
LCMS: m/z 400 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,02 min (condição de análise B)

[Exemplo 722]

Composto X2

1,1-espiro-4-piperidina-N-paratoluenossulfonil-7-metóxi-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona



1,1-Espiro-4-piperidina-N-paratoluenossulfonil-7-metóxi-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona (Composto X1, 400 mg, 1,0 mmol) e fenil-hidrazina (217 mg, 1,5 eq.) foram dissolvidos em ácido acético (6 mL), e a mistura foi agitada a 120°C durante 4 horas sob atmosfera de nitrogênio. Após resfriamento, a solução reacional foi adicionada à água, extraída com acetato de etila, lavada com salmoura saturada, e em seguida seca sobre sulfato de magnésio. Os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (hexano : acetato de etila / 4 : 1) para obter o composto do título (sólido marrom, 185 mg, 43%).

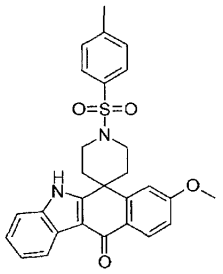
LCMS: m/z 473 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 7,23 min (condição de análise B)

[Exemplo 723]

Composto X3

6,6-espiro-4-piperidina-N-paratoluenossulfonil-8-metóxi-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



6,6-Espiro-4-piperidina-N-paratoluenosulfonil-8-metóxi-5,6-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol (Composto X2, 400 mg, 0,848 mmol) e DDQ (770 mg, 4 eq.) foram dissolvidos em THF (10 mL) e água (2 mL), e em seguida a mistura foi agitada a 50°C durante 5 h. Após resfriamento, a solução reacional foi adicionada à solução aquosa saturada de carbonato de hidrogênio de sódio, extraída com acetato de etila, lavada com salmoura saturada, e em seguida seca sobre sulfato de magnésio. Os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (hexano : acetato de etila / 3 : 1) para fornecer um sólido, que foi em seguida lavado com etil éter para obter o composto do título (sólido

amarelo, 86 mg, 21%).

^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 11,9 (1 H, s), 8,22 (2 H, m), 7,75 (2 H, d), 7,60 (4 H, m) 7,30 (2 H, m), 7,11 (1 H, d), 3,81 (2 H, m), 3,68 (3 H, s), 3,62 (2 H, m), 2,49 (3 H, s), 2,21 (2H, m), 2,10 (2 H, m),

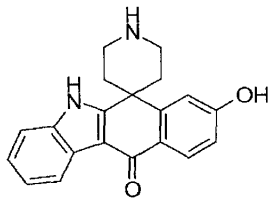
LCMS: m/z 487 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 6,05 min (condição de análise B)

[Exemplo 724]

Composto X4

6,6-Espiro-4-piperidina-8-hidróxi-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Mistura de 6,6-espiro-4-piperidina-N-paratoluenosulfonil-8-metóxi-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Composto X3, 35 mg, 0,072 mmol) e sal de cloridrato de piridina (800 mg) foi agitada em um tubo selado a 160°C durante 10 h. Após resfriamento, a solução reacional foi adicionada à água, extraída com acetato de etila, lavada com salmoura saturada, e em seguida seca sobre sulfato de magnésio. Os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano : metanol / 4 : 1) para obter o composto do título (sólido amarelo, 30 mg, 98%).

^{1}H-RMN(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,20 (1 H, m), 8,10 (1 H, m), 7,53 (1 H, m), 7,25 (3 H, m), 6,80 (1 H, m), 3,60 (2 H, m), 3,45 (2 H, m), 2,52 (2 H, m), 2,05 (2 H, m).

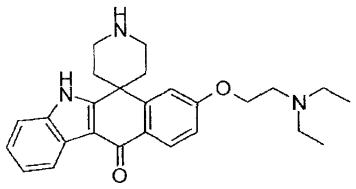
LCMS: m/z 319 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,86 min (condição de análise B)

[Exemplo 725]

Composto X5

8-(2-Dietilaminoetóxi)-6,6-espiro-4-piperidina-8-hidróxi-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



6,6-Espiro-4-piperidina-8-hidróxi-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Composto X4, 30 mg, 0,094 mmol), dietilaminoetanol (22 mg, 2 eq.), trifenilfosfina (50 mg, 2 eq.) e DIAD (39 mg, 2 eq.) foram dissolvidos em THF (4 mL) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. A solução reacional foi adicionada à água, extraída com acetato de etila, lavada com salmoura saturada, e em seguida seca sobre sulfato de magnésio. Os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (diclorometano : metanol / 4 : 1) para obter o composto do título (substância oleosa amarela, 6,8 mg, 17%).

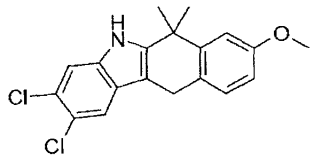
LCMS: m/z 418 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,75 min (condição de análise B)

[Exemplo 726]

Composto Y2

2,3-Dicloro-8-metóxi-6,6-dimetil-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol



Sob atmosfera de nitrogênio, a suspensão de ácido acético (1 mL) de 7-metóxi-1,1-dimetil-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona (Composto A2, 92,3 mg, 0,452 mmol) e sal de ácido clorídrico de (3,4-diclorofenil)hidrazina (Composto Y1, 96,5 mg, 0,452 mmol) foi agitada em temperatura ambiente de 90°C durante 3,5 h. Após resfriamento para temperatura ambiente, a mistura reacional foi adicionada com dietil éter e água, e a mistura resultante foi extraída duas vezes com dietil éter. A camada orgânica foi lavadas três vezes com água, seca sobre sulfato de sódio, e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia de coluna

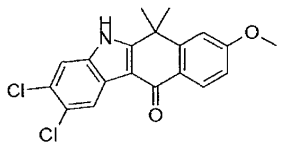
flash {Merck Kieselgel60, solução para eluição: hexano/acetato de etila (4 : 1)} para obter o composto do título (sólido amarelo pálido, 62,1 mg, 40%).

^{1}H-RMN(270 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,92-7,84 (1 H, b), 7,62 (1 H, s), 7,46 (1 H, s), 7,05 (1 H, d, 2,6), 6,84 (1 H, dd, 8,6 Hz, 2,6 Hz), 4,01 (2 H, s), 3,86 (3 H, s), 1,67 (6 H, s)

[Exemplo 727]

Composto Y3

2,3-Dicloro-8-metóxi-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



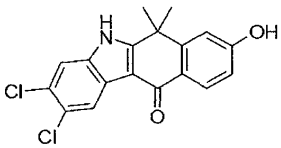
Sob atmosfera de nitrogênio, à solução de 1,4-dioxano (1,7 mL)-água (0,1 mL) de 2,3-dicloro-8-metóxi-6,6-dimetil-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol (Composto Y2, 61,0 mg, 0,176 mmol), DDQ (120 mg,0,529 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas e 15 min. A mistura reacional foi purificada por cromatografia de coluna flash {Merck Kieselgel60, solução para eluição: hexano/acetato de etila (2 : 1)} para obter o composto do título (sólido laranja pálido, 16,7 mg, 26%).

^{1}H-RMN(270 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,55 (1 H, s), 8,42-8,36 (1 H, b), 8,39 (1 H, d, 8,6 Hz), 7,54 (1 H, s), 7,08 (1 H, d, 2,3 Hz), 7,03 (1 H, dd, 8,6 Hz, 2,3 Hz), 3,93 (3 H, s), 1,76 (6 H, s)

[Exemplo 728]

Composto Y4

2,3-Dicloro-8-hidróxi-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Mistura de 2,3-dicloro-8-metóxi-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-

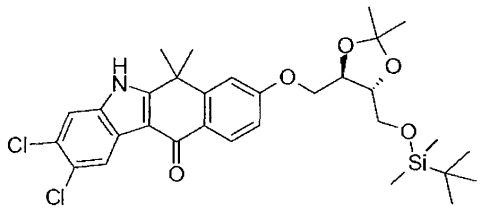
benzo[b]carbazol-11-ona (Composto Y3, 16,5 mg, 0,0457 mmol) e cloreto de piridínio (0,2 g) foi agitada em temperatura ambiente de 160°C durante 7 h. A mistura reacional foi resfriada para temperatura ambiente e adicionada com acetato de etila e água. A mistura foi extraída três vezes com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada duas vezes com água, seca sobre sulfato de sódio, e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto resultante foi usado para a próxima etapa sem outra purificação (sólido marrom, 14,8 mg, 94%).

^{1}H-RMN(270 MHz, CD_3OD) δ : 8,34 (1 H, s), 8,14 (1 H, d, 8,6 Hz), 7,61 (1 H, s), 7,10 (1 H, d, 2,3 Hz), 6,89 (1 H, dd, 8,6 Hz, 2,3 Hz), 1,75 (1 H, s)

[Exemplo 729]

Composto Y5-1

8-[(1R,5R)-5-(Terc-butildimetilsilaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi]-2,3-dicloro-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Sob atmosfera de nitrogênio, à solução de THF (0,3 mL) de 2,3-dicloro-8-hidróxi-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Composto Y4, 12,9 mg, 0,0373 mmol), (4S,5R)-5-(terc-butildimetilsilaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ol (15,5 mg, 0,0559 mmol) e trifenilfosfina (14,7 mg, 0,0559 mmol), solução de tolueno (25,4 μL, 0,0559 mmol) de DEAD foi adicionada gota a gota em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente de 40°C durante 4 horas. Após resfriamento para temperatura ambiente, a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida, e o produto bruto resultante foi purificado por TLC preparativa (Merck 60 F_{254}, 0,5 mm) {solução para eluição: hexano/acetato de etila (3 : 1)} para obter o composto do título (sólido branco, 15,1 mg, 67%).

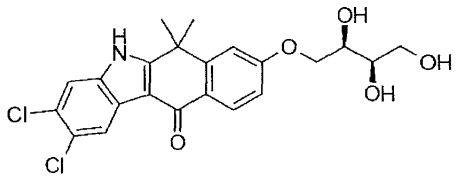
^{1}H-RMN(270 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,55 (1 H, s), 8,44-8,37 (1 H, b),

8,37 (1 H, d, 8,6 Hz), 7,54 (1 H, s), 7,15 (1 H, d, 2,6 Hz), 7,03 (1 H, dd, 8,6 Hz, 2,6 Hz), 4,41-4,26 (2 H, m), 4,25-4,15 (1 H, m), 4,06-3,86 (2 H, m), 3,83-3,73 (1 H, m), 1,76 (3 H, s), 1,75 (3 H, s), 1,48 (3 H, s), 1,47 (3 H, s), 0,90 (9 H, s), 0,092 (6 H, s)

[Exemplo 730]

Composto Y5-2

2,3-Dicloro-6,6-dimetil-8-((3R,4R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Sob atmosfera de nitrogênio, à solução de THF (0,2 mL)-MeOH (0,1 mL) de 8-[(1R,5R)-5-(terc-butildimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi]-2,3-dicloro-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona (Composto Y5-1, 14,6 mg, 0,0242 mmol), solução aquosa a 0,5 M de ácido sulfúrico (96,6 μL, 0,0483 mmol) foi adicionada em temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente de 55°C durante 3 horas, resfriada para temperatura ambiente, e em seguida adicionada com dietil éter e carbonato de hidrogênio de sódio (10 mg) em ordem. A mistura foi extraída duas vezes com dietil éter, e a camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca sobre sulfato de sódio, e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto resultante foi lavado com diclorometano, e seco sob pressão reduzida para obter o composto do título (sólido branco, 8,3 mg, 76%).

^{1}H-RMN(270 MHz, CD_3OD) δ : 8,35 (1 H, s), 8,24 (1 H, d, 8,9 Hz), 7,62 (1 H, s), 7,31 (1 H, d, 2,3 Hz), 7,10 (1 H, dd, 8,9 Hz, 2,3 Hz), 4,31-4,23 (1 H, m), 4,12-4,12 (1 H, m), 4,11-4,02 (1 H, m), 3,84-3,74 (1 H, m), 3,73-3,61 (1 H, m), 1,78 (6 H, s)

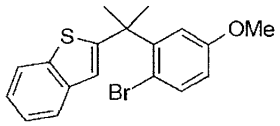
LCMS: m/z 450 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 4,92 min (condição de análise H)

[Exemplo 731]

Composto Z3

2-[1-(2-bromo-5-metóxi-fenil)-1-metiletil]-benzo[b]tiofeno



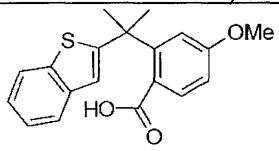
Ácido 2-(2-bromo-5-Metoxifenil)-2-metil-propinoico (1,5 g, 5,5 mmol) foi dissolvido em cloreto de metileno (15 mL), adicionado com cloreto de oxalila (1,5 mL) e dimetilformamida (2 microlitros) em temperatura ambiente, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Após remover o solvente, os resíduos foram dissolvidos em tolueno, adicionados em temperatura ambiente com hidrobrometo de 2-[(trifenil-5-phosphanil)-metil]-benzenotiol (2,56 g, 5,5 mmol) e trietilamina (2,27 mL), e em seguida a mistura foi refluxada sob aquecimento durante 30 minutos. A seguir, a mistura foi resfriada para 0°C, adicionada com hexametildisilazida de lítio (solução de tetra-hidrofurano a 1 M, 5,5 mL), e refluxada sob aquecimento durante 24 h. A mistura reacional foi extraída com acetato de etila e lavada com água. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio. Os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter o composto do título (0,55 g, 28%).

^{1}H-RMN (270 MHz, $CDCl_3$) δ : 6,61 (1 H, s), 3,37 (3 H, s), 1,83 (6 H, s)

[Exemplo 732]

Composto Z4

ácido 2-(1-benzo[b]tiofen-2-il-1-metil-etil)-4-metóxi-benzoico



2-[1-(2-Bromo-5-metóxi-fenil)-1-metiletil]-benzo[b]tiofeno (Composto Z3, 40 mg, 0,11 mmol) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (0,5 mL), resfriado para -78°C, adicionado com n-butil lítio (1,57 M, solução de hexano, 0,07 mL), e a mistura foi agitada durante 10 minutos. A mistura reacional

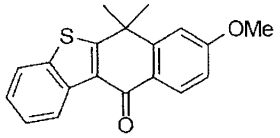
foi adicionada com gelo seco e em seguida mantida durante 1 hora. Após isso, a mistura foi adicionada com ácido clorídrico a 0,5 N, extraída com acetato de etila e lavada com água. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio. Os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter o composto do título (22 mg, 55%).

^{1}H-RMN (270 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,46 (1 H, d), 7,44 (1 H, d), 6,92 (s, 1 H), 6,70 (d, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 1,89 (6 H, s)

[Exemplo 733]

Composto Z5

8-Metóxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]naft[2,3-d]tiofen-11-ona



Ao ácido 2-(1-benzo[b]tiofen-2-il-1-metiletil)-4-metóxi-benzoico (Composto Z4, 68 mg, 0,22 mmol), ácido polifosfórico (3,5 g) foi adicionado, e a mistura foi agitada durante 1 h a 100°C sob aquecimento. A mistura foi adicionada com água, extraída com acetato de etila e lavada com água. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio. Os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter o composto do título (41 mg, 63%).

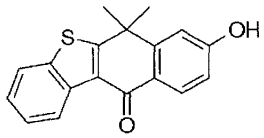
LCMS: m/z 309 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,89 min (condição de análise C)

[Exemplo 734]

Composto Z6

8-Hidróxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]naft[2,3-d]tiofen-11-ona



Sob as mesmas condições do composto A6, o composto do título foi preparado de composto Z5.

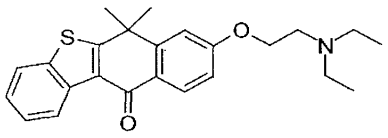
LCMS: m/z 295 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,91 min (condição de análise F)

[Exemplo 735]

Composto Z7

8-(2-Dietilamino-etóxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]naft[2,3-d]tiofen-11-ona



De acordo com o mesmo método como o método para sintetizar composto A7-17, o composto do título foi preparado de composto Z6.

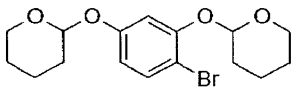
LCMS: m/z 394 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 5,06 min (condição de análise F)

[Exemplo 736]

Composto Z9

2-bromo-1,3-di-hidroxitetra-hidropiranbenzeno



À 4-bromo-benzeno-1,3-diol (Composto Z8, 20 g, 105,8 mmol) e 3,4-di-hidro-2H-pirano (38,6 mL), paratoluenossulfonato de pirídio (266 mg) foi adicionado, e a mistura foi agitada a 50°C durante 1 hora. Os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter o composto do título (31,82 mg, 84 %).

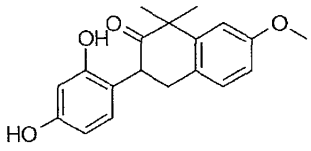
LCMS: m/z 358 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,15 min (condição de análise C)

[Exemplo 737]

Composto Z10

3-(2,4-Di-hidróxi-fenil)-7-metóxi-1,1-dimetil-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona



À 7-metóxi-1,1-dimetil-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona (Composto A2, 10 g), 2-bromo-1,3-di-hidroxitetra-hidropiranbenzeno (Composto Z9, 20,98 g), t-butóxido de sódio (5,88 g), acetato de paládio (550 mg) e tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfônio (710 mg), tolueno (40 mL) foi adicionado e a mistura foi agitada e aquecida a 70°C sob atmosfera de nitrogênio durante 6 horas. Após resfriamento, a mistura reacional foi adicionada com metanol (38 mL) e ácido trifluoroacético (14,54 mL) em temperatura ambiente, e em seguida agitada em temperatura ambiente durante a noite. Aos resíduos resultantes, cloreto de metileno e fosfato de hidrogênio de dipotássio saturado foram adicionados e a camada orgânica foi lavada com salmoura saturada. A seguir, a camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio. Os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter o composto do título (5,53 g, 36%).

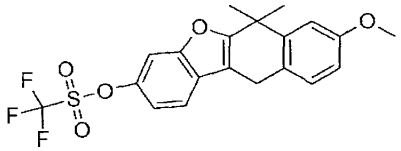
LCMS: m/z 312 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,39 min (condição de análise F)

[Exemplo 738]

Composto Z11

8-metóxi-6,6-dimetil-6,11-di-hidro-benzo[b]naft[2,3-d]furan-3-il éster de ácido trifluorometanossulfônico



3-(2,4-Di-hidróxi-fenil)-7-metóxi-1,1-dimetil-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona (Composto Z10, 5,53 g) foi dissolvido em cloreto de metileno (40 mL), e adicionado com anidrido trifluorometanossulfônico (2,98 mL) em temperatura ambiente. Após resfriamento para 5°C, di-isopropiletilamina (9,25 mL) e anidrido trifluorometanossulfônico (4,47 mL) foram adicionados a isto. À mistura reacional, cloreto de metileno e fosfato de hidrogênio de dipo-

tássio saturado foram adicionados e a camada orgânica foi lavada com salmoura saturada. A seguir, a camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio. Os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter o composto do título (4,82 g, 64%).

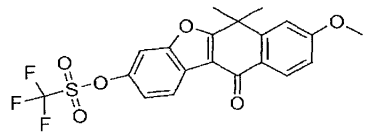
LCMS: m/z 427 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 8,95 min (condição de análise H)

[Exemplo 739]

Composto Z12

8-metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-benzo[b]naft[2,3-d]furan-3-il éster de ácido trifluorometanossulfônico



8-Metóxi-6,6-dimetil-6,11-di-hidro-benzo[b]naft[2,3-d]furan-3-il éster de ácido trifluorometanossulfônico (Composto Z11, 4,82 g) foi dissolvido em acetonitrila (48 mL) e água (24 mL), adicionado com clorito de sódio (2,55 g) e N-hidroxiftalimida (369 mg), e em seguida a mistura foi agitada a 40°C durante 1 hora. A mistura reacional foi adicionada com cloreto de metileno e a camada orgânica foi lavada com salmoura saturada. A seguir, a camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio. Os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter o composto do título (2,80 g, 56%).

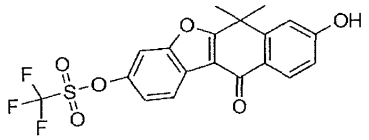
LCMS: m/z 441 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 8,02 min (condição de análise H)

[Exemplo 740]

Composto Z13

8-hidróxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-benzo[b]naft[2,3-d]furan-3-il éster de ácido trifluorometanossulfônico

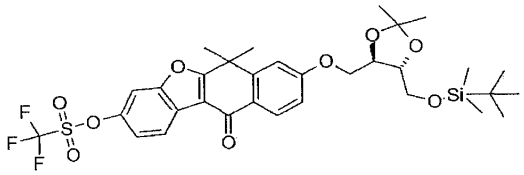


Sob as mesmas condições do composto A6, o composto do título foi preparado como um produto bruto de composto Z12.

[Exemplo 741]

Composto Z14

8-[(4R,5R)-5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi]-6,6dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-benzo[b]naft[2,3-d]furan-3-il éster de ácido trifluoro-metanossulfônico

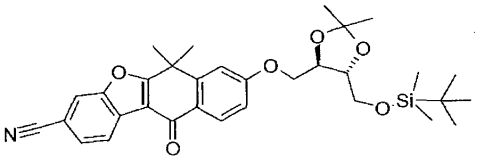


Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-1, o composto do título foi obtido como um produto bruto de composto Z13 e [5-(terc-butildimetilsilaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il]-metanol (Composto T22-0).

[Exemplo 742]

Composto Z15

8-[(4R,5R)-5-(Terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metóxi]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-benzo[b]naft[2,3-d]furano-3-carbonitrila



Éster de 8-[(4R,5R)-5-(cerc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metóxi]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-benzo[b]naft[2,3-d]furan-3-ila de ácido trifluoro-metanossulfônico (composto Z14,24 mg) foi dissolvido em DMF (0,5 mL), adicionado com cianeto de zinco (I-I) (8,2 mg) e tetracistrifenilfosfina de paládio (2,0 mg), e a mistura foi agitada sob aquecimento a 200°C durante 20 min com irradiação de micro-

ondas. À mistura reacional, acetato de etila foi adicionado e a camada orgânica foi lavada com salmoura saturada. A seguir, a camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio. Os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter o composto do título (15 mg).

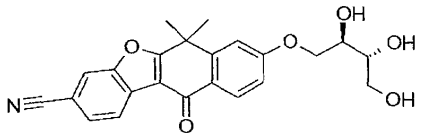
LCMS: m/z 562 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 4,14 min (condição de análise F)

[Exemplo 743]

Composto Z16

6,6-Dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidróxi-butóxi)-6,11-di-hidro-benzo[b]naft[2,3-d]furano-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições como o composto S7-2, o composto do título foi preparado do composto Z15.

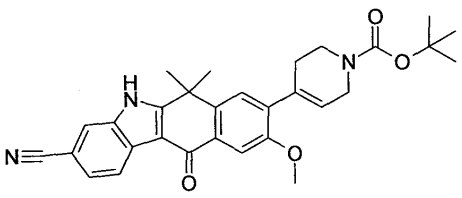
LCMS: m/z 408 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 4,51 min (condição de análise H)

[Exemplo 744]

Composto K7-5

Éster de terc-butil de ácido 4-(3-ciano-9-metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-il)-3,6-di-hidro-2H-piridina-1-carboxílico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-22-1, o composto do título foi preparado do composto K6 e éster de terc-butil de ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-di-hidro-2H-piridina-1-carboxílico.

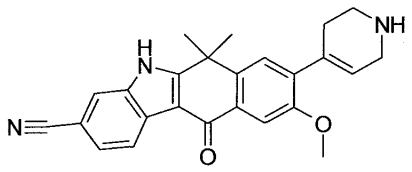
LCMS: m/z 498 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 4,24 min (condição de análise W)

[Exemplo 745]

Composto K7-6

9-Metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-8-(1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A8-1, o composto do título foi preparado de K7-5.

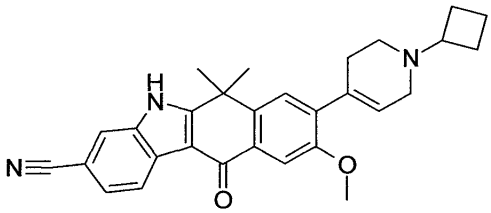
LCMS: m/z 398 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,57 min (condição de análise W)

[Exemplo 746]

Composto K8-1

8-(1-Ciclobutil-1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-9-metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-32, o composto do título foi preparado do composto K7-6 e ciclobutanona.

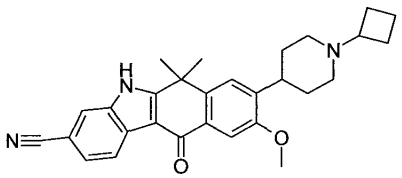
LCMS: m/z 452 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,72 min (condição de análise W)

[Exemplo 747]

Composto K8-2

8-(1-Ciclobutil-piperidin-4-il)-9-metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-13-1, o composto do título foi preparado do composto K8-1.

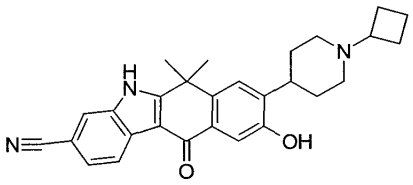
LCMS: m/z 454 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,76 min (condição de análise W)

[Exemplo 748]

Composto K9-5

8-(1-Ciclobutil-piperidin-4-il)-9-hidróxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto E3-2, o composto do título foi preparado do composto K8-2.

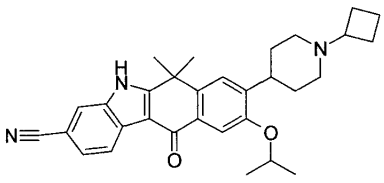
LCMS: m/z 440 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,57 min (condição de análise W)

[Exemplo 749]

Composto K10-8

8-(1-Ciclobutil-piperidin-4-il)-9-isopropoxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



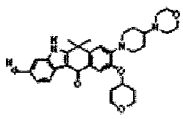
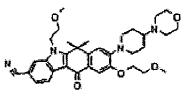
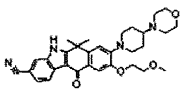
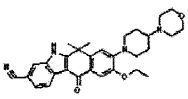
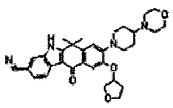
Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-17, o composto do título foi preparado do composto K9-5 e iodeto de isopropila.

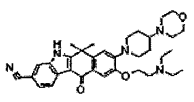
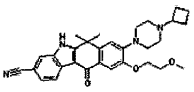
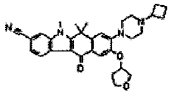
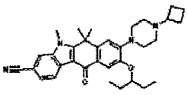
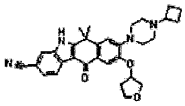
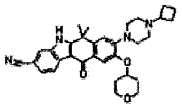
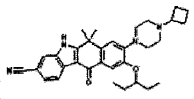
LCMS: m/z 482 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,74 min (condição de análise S)

Os compostos descritos nas seguintes tabelas 2-3 foram sintetizados dos intermediários de composto K ou composto L por alquilação do grupo hidroxila de acordo com a reação Mitsunobu usada para preparar o composto A7-1 ou o método usado para as sínteses de composto A7-17 (descrito na tabela).

Tabela 2

Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome de composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z	Método
750	K10-9		-6,6-Dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-9-(tetrahidro-piran-4-ilóxi)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila	U	1,85	555	A7-1
751	K10-10		-9-(2-Metóxi-etóxi)-5-(2-metóxi-etil)-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonila	S	1,50	587	A7-17
752	K10-11		9-(2-Metóxi-etóxi)-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonila	S	1,37	529	A7-17
753	K10-12		9-Etóxi-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonila	U	1,95	499	A7-17
754	K10-13		-6,6-Dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-9,(tetra-hidro-furan-3iloxi)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonila	S	1,40	541	A7-1

Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome de composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z	Método
755	K10-14		9-(2-Dietilamino-etóxi)-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonila	S	1,13	570	A7-17
756	K10-15		8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-9-(2-metóxi-etóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonila	S	1,45	499	A7-17
757	K10-16		8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-5,6,6-trimetil-11-oxo-9-(tetra-hidro-furan-3-ilóxi)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonila	S	1,98	525	A7-1
758	K10-17		8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-9-(1-etil-propóxi)-5,6,6-trimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonila	S	2,43	525	A7-1
759	K10-18		8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-9-(tetra-hidro-furan-3-ilóxi)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonila	S	1,92	511	A7-1
760	K10-19		8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-9-(tetra-hidro-piran-4-ilóxi)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonila	U	1,97	525	A7-1
761	K10-20		8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-9-(1-etil-propóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonila	S	1,82	511	A7-1

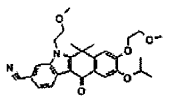
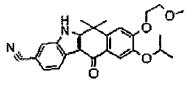
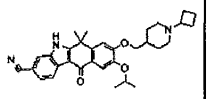
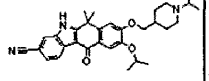
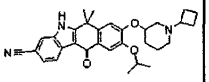
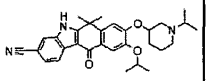
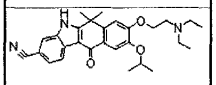
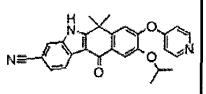
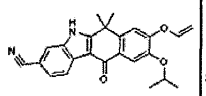
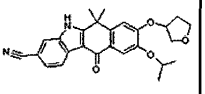
Exemplo nº	Composto nº	Estrutura	Nome de composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z	Método
762	L10-3		9-Isopropóxi-8-(2-metóxi-etóxi)-5-(2-metóxi-etil)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonila	S	2,68	477	A7-17
763	L10-4		-9-Isopropóxi-8-(2-metóxi-etóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonila	S	2,68	419	A7-17

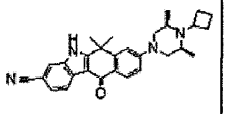
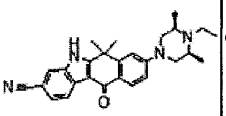
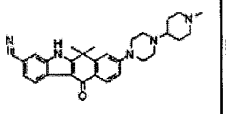
Tabela 3

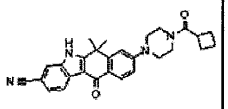
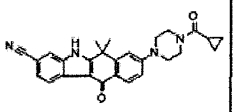
Exemplo nº	Composto nº	Estrutura	Nome de composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z	Método
764	L10-5		8-(1-Ciclobutil-piperazin-4-ilmetóxi)-9-isopropóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonila	S	1,65	512	A7-1
765	L10-6		9-Isopropóxi-8-(1-isopropil-piperidin-4-ilmetóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonila	S	1,62	500	A7-1
766	L10-7		8-(1-Ciclobutil-piperazin-3-ilóxi)-9-isopropóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonila	S	1,65	498	A7-1
767	L10-8		9-Isopropóxi-8-(1-isopropil-piperidin-3-ilóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonila	S	1,59	486	A7-1
768	L10-9		8-(2-Dietilamino-etóxi)-9-isopropóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonila	U	2,07	460	A7-17

Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome de composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z	Método
769	L10-10		9-Isopropóxi-6,6-dimetil-11-oxo-8-(piridin-4-ilóxi)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonila	U	2,07	438	A7-17
770	L10-11		9-Isopropóxi-6,6-dimetil-11-oxo-8-vinilóxi-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonila	U	2,77	387	A7-17
771	L10-12		9-Isopropóxi-6,6-dimetil-11-oxo-8-(tetra-hidro-furan-3-ilóxi)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonila	8	2,45	431	A7-1

Os compostos descritos na seguinte tabela 4 foram sintetizados dos intermediários de composto B de acordo com o método descrito na tabela.

Tabela 4

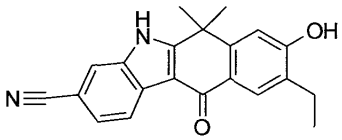
Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome de composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z	Método
772	B3-39		8-((3R,5S)-4-Ciclobutil-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonila	U	1,90	453	B3-32
773	B3-40		8-((3R,5S)-4-Etil-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonila	U	182	427	B3-32
774	B2-30		6,6-Dimetil-8-[4-(1-metil-piperidin-4-il]-piperazin-1-il]-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonila	U	1,58	468	82-1

Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome de composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z	Método
775	B3-41		8-(4-ciclobutanocarbonil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonila	U	2,35	453	A9-10
776	B3-42		8-(4-ciclobutanocarbonil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonila	U	2,22	439	A9-10

[Exemplo 777]

Composto E6-4

9-Etil-8-hidróxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto E3-2, o composto do título foi preparado do composto E5-1.

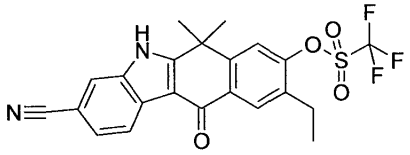
LCMS: m/z 331 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,42 min (condição de análise W)

[Exemplo 778]

Composto E7

Éster de 3-ciano-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-8-ila de ácido trifluoro-metanossulfônico



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B1, o composto do título foi preparado do composto E6-4.

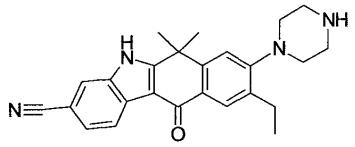
LCMS: m/z 463 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 4,39 min (condição de análise W)

[Exemplo 779]

Composto E8-1

9-Etil-6,6-dimetil-11-oxo-8-piperazin-1-il-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



O composto do título foi preparado do composto E7 e piperazina da mesma maneira como no método para sintetizar o composto B2-1.

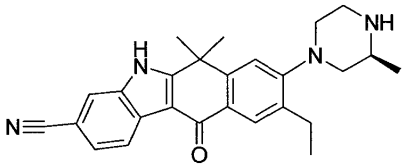
LCMS: m/z 399 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,88 min (condição de análise U)

[Exemplo 780]

Composto E8-2

9-Etil-6,6-dimetil-8-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto do título foi preparado do composto E7 e 2-(S)-metilpiperazina.

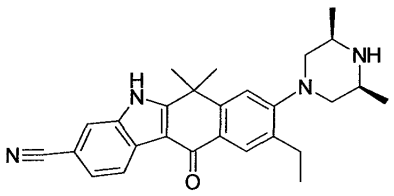
LCMS: m/z 413 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,76 min (condição de análise W)

[Exemplo 781]

Composto E8-3

8-((3R,5S)-3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B2-1, o composto do título foi preparado do composto E7 e cis-2,6-dimetilpiperazina.

LCMS: m/z 427 $[M+H]^+$

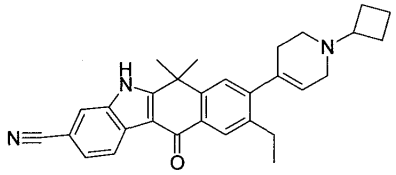
Tempo de retenção de HPLC: 2,00 min (condição de análise U)

[Exemplo 782]

Composto E8-4

8-(1-Ciclobutil-1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila

O composto 7 foi convertido da mesma maneira que o composto B2-22-1 e o composto 2, e subsequentemente submetido à aminação redutiva da mesma maneira que o composto B3-32 para obter o composto do título.



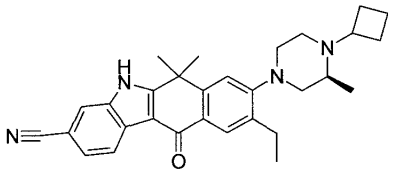
LCMS: m/z 450 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,12 min (condição de análise U)

[Exemplo 783]

Composto E9-1

8-((S)-4-Ciclobutil-3-metil-piperazin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



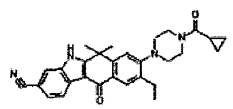
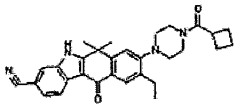
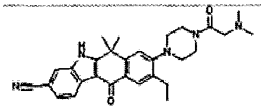
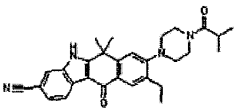
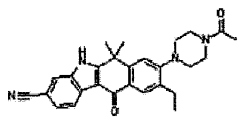
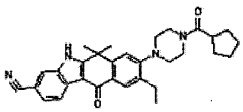
Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto B3-32, o composto do título foi preparado do composto E8-2 e ciclobutanona.

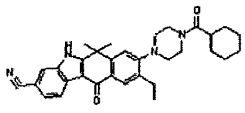
LCMS: m/z 467 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,90 min (condição de análise W)

Os compostos descritos na seguinte tabela 5 foram preparados por acilação do composto E8-1 da mesma maneira como no método para sintetizar o composto A9-10.

Tabela 5

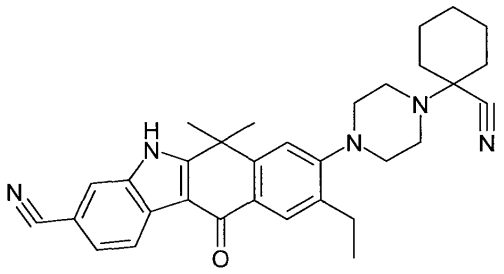
Exemplo n°	Composto n°.	Estrutura	Nome de composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z
784	E9-2		8-(4-Ciclopropanocarbonil-piperazin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonila	U	2,58	467
785	E9-3		8-(4-Ciclopropanocarbonil-piperazin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonila	U	2,74	481
786	E9-4		8-[4-(Dimetilamino-acetil)-piperazin-1-il]-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonila	U	1,98	484
787	E9-5		9-etil-8-(4-isobutiril-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonila	U	2,67	469
788	E9-6		8-(4-Acetil-piperazin-1-il-)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonila	U	2,35	441
789	E9-7		8-(4-Ciclopentanocarbonil-piperazin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonila	S	2,87	495

Exemplo n°	Composto n°.	Estrutura	Nome de composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z
790	E9-8		8-(4-Ciclo-hexanocarbonil-piperazin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonila	S	2,97	509

[Exemplo 791]

Composto E9-9

8-[4-(1-Ciano-ciclohexil)-piperazin-1-il]-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



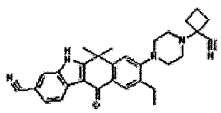
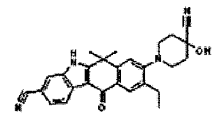
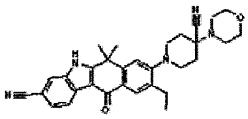
9-Etil-6,6-dimetil-11-oxo-8-piperazin-1-il-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila (45 mg) e ciclohexanono (25 mg) foram suspensos em cloroforme (2 ml), adicionado com cianeto de trimetilsilila (30 mg) e iodeto de zinco (5 mg), e a mistura foi agitada a 60°C durante 17 horas. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila (20 ml) e a camada orgânica foi lavada com 10% solução de salmoura e concentrada sob pressão reduzida. Os resíduos resultantes foram purificados por coluna de sílica-gel (diclorometano/metanol (= 99/1)) para obter o composto do título (12 mg, produção de 30%).

LCMS: m/z 506 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,00 min (condição de análise U)

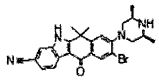
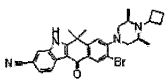
Os compostos descritos na seguinte tabela 6 foram sintetizados do composto E8-1 ou do composto PR10-1 da mesma maneira como no método para o composto E9-9.

Tabela 6

Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome de composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z
792	E9-10		8-[4-(1-ciano-ciclobutil)-piperazin-1-il]-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonila	U	2,88	478
793	PR11-20		8-(4-ciano-4-hidróxi-piperidina-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonila	Y	3,05	439
794	PR11-21		8-(4-ciano-4-morfolina-4-il-piperidina-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonila	Y	3,35	508

Com respeito aos compostos descritos na seguinte tabela 7, o composto F2 foi submetido à aminação da mesma maneira que o composto B2-1. Subsequentemente, a preparação foi realizada por aminação redutiva da mesma maneira como no método para o composto B3-32.

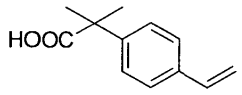
Tabela 7

Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome de composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z	Método
795	F3-12		9-Bromo-8-((3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila	U	2,05	477,479	B2-1
796	F4-11		9-Bromo-8-((3R,5S)-4-ciclobutil-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila	U	228	531,533	B3-32

[Exemplo 797]

Composto PR1

Ácido 2-(4-vinilfenil)-2-metilpropanoico



Ácido 2-(4-bromofenil)-2-metilpropanoico (30 g), PPh_3 (5,0 g), viniltrifluoroborato de potássio (24,8 g), carbonato de potássio (51,2 g), e acetato de paládio (1,43 g) foram dissolvidos em 1-propanol (198 ml) e água destilada (99 ml). Após desaeração, a mistura foi agitada sob refluxo durante 6 h sob atmosfera de nitrogênio. Matérias insolúveis foram removidas por filtração e lavadas com 1-propanol (210 ml). O filtrado foi em seguida concentrado sob pressão reduzida. Os resíduos concentrados foram divididos entre CPME (300 ml) e água destilada (150 ml, compreendendo 4,17 ml de etilenodiamina). A camada orgânica foi removida e a camada aquosa foi ajustada para pH 5 por utilização de ácido clorídrico a 2 N. A camada aquosa foi extraída com a mistura de acetato de isopropila (240 ml) e heptano (240 ml). A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidroso e concentrada sob pressão reduzida. Etanol (300 ml) foi adicionado a ela para suspender e lavar o resultante. O sólido foi removido por filtração de celita, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para obter o composto do título (21,7 g, 93%).

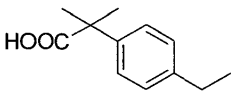
^{1}H-RMN (400 MHz $CDCl_3$) δ ppm 7, 49-7,34(4 H, m),6,69(1 H, dd, J = 17,6, 11, 0 Hz),5,72(1 H, d, J = 17,6 Hz),5,23(1 H, d, 11, 0 Hz), 1,59(s,6 H)

Tempo de retenção de HPLC: 2,05 min (condição de análise S)

[Exemplo 798]

Composto PR2

Ácido 2-(4-Etilfenil)-2-metilpropanoico



Ácido 2-(4-vinilfenil)-2-metilpropanoico (58 g) foi dissolvido em

etanol, e em seguida agitado durante 3 h sob pressão de hidrogênio atmosférica na presença de 10% de paládio carbono (5,8 g). O catalizador foi removido por filtração, e o filtrado foi concentrado para obter um produto bruto, que foi em seguida suspenso e lavado com hexano para fornecer o composto do título (56,5 g, 94,8%).

^{1}H-RMN (270 MHz DMSO-d_6) δ ppm 12,28(1 H, s),7,27-7,22(2 H, m),7,18-7,14(2 H, m),2,56(2 H, q, J = 7,6 Hz), 1,45(6 H, s), 1,16(3 H, t, J = 7,6 Hz)

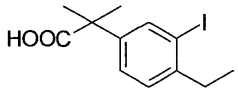
LCMS: m/z 193 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,18 min (condição de análise S)

[Exemplo 799]

Composto PR3

Ácido 2-(4-etil-3-iodofenil)-2-metilpropanoico



Ácido 2-(4-etilfenil)-2-metilpropanoico (58,1 g,302,2 mmol) foi dissolvido em ácido acético (175 ml), adicionado com N-iodosuccinimida (71,4 g,317,3 mmol, 1,05 eq.) e ácido sulfúrico concentrado (75 ml) a 0°C. A seguir, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Após resfriar a solução reacional para 0°C, 10% de solução aquosa de sulfeto de hidrogênio de sódio (100 ml) foi adicionada e a mistura foi agitada durante 1 hora. H_2O (450 ml) foi adicionada à mistura e o sólido precipitado foi filtrado para obter o composto do título como um produto bruto. Etanol (150 ml) e 10% de solução aquosa de sulfeto de hidrogênio de sódio (50 ml) foram adicionados ao produto bruto, e a mistura foi dissolvida sob aquecimento a 50°C. Após confirmar a dissolução, a solução foi resfriada para temperatura ambiente, adicionada com H_2O (300 ml), e em seguida agitada a 0°C durante 1 hora. O sólido precipitado foi filtrado para obter o composto do título (95,8 g, 99%).

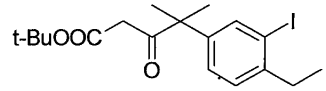
^{1}H-RMN (270 MHz DMSO-d_6) δ ppm 12,46(1 H, s),7,70(1 H, d, J = 1,8 Hz),7,32(1 H, dd, J = 8,1,1,8 Hz),7,26(1 H, d, J = 8,1 Hz),2,64(2 H, q, J = 7,5 Hz), 1,43(6 H, s), 1,12(3 H, t, J = 7,5 Hz)

Tempo de retenção de HPLC: 2,53 min (condição de análise S)

[Exemplo 800]

Composto PR4

Ácido terc-butil 4-(4-etil-3-iodofenil)-4-metil-3-oxopentanoico



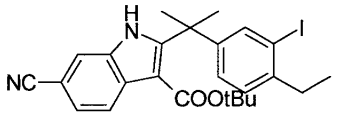
Ácido mono-terc-butil malônico (72,5 g) foi dissolvido em DME (360 ml), adicionado com TEA (189 ml) e cloreto de magnésio (29,63 g) e a mistura foi agitada durante 2 horas. Em um vaso separatório, CDI (52,75 g) foi adicionado à solução de DME (360 ml) de ácido 2-(4-etil-3-iodofenil)-2-metilpropanoico (90 g) e agitado em temperatura ambiente durante 1 h para preparar uma solução. Esta solução foi em seguida adicionada gota a gota à mistura anteriormente mencionada, e a solução resultante foi lavada com DME (90 ml) e agitada a 70°C durante 3 horas. A mistura reacional foi diluída com acetato de isopropila (225 ml) e heptano (225 ml), e a camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico a 2 N (684 ml), ácido clorídrico a 0,17 N (540 ml), 15% de solução aquosa de cloreto de amônio (540 ml), solução aquosa de hidróxido de sódio a 1 N (540 ml) e 15% de salmoura (540 ml) em ordem. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida para obter o composto do título como um produto bruto, que foi usado para a próxima etapa sem outra purificação.

^{1}H-RMN (270 MHz DMSO-d_6) δ: 7,64(1 H, d, J = 2, 0 Hz),7,30(1 H, d, J = 8,1 Hz),7,24(1 H, d, J = 8,0,2, 0 Hz),3,32(2 H, s),2,65(2 H, q, J = 7, 4 Hz), 1,40(6 H, s), 1,34(9 H, s), 1,13(3 H, t, J = 7, 4 Hz)

[Exemplo 801]

Composto PR5-1

Ácido 6-ciano-2-(2-(4-etil-3-iodofenil)propan-2-il)-1H-indol-3-carboxílico de terc-butila



Ácido 4-(4-Etil-3-iodofenil)-4-metil-3-oxopentanoico de terc-butila

(117,76 g) foi dissolvido em DMF (471 ml) e adicionado com carbonato de césio (276,5 g). Solução de DMF (176,6 ml) de 4-cloro-3-nitrobenzonitrila (63,9 g) foi adicionada gota a gota a ele (lavado com DMF 58,8 ml), e a mistura foi agitada a 35°C durante 6 horas. À mistura, THF (588,8 ml), acetato de etila (588,8 ml), ácido acético (72,87 ml) e água destilada (588,8 ml) foram adicionados para distribuição, e a camada aquosa foi removida. A camada orgânica foi adicionada com THF (588,8 ml) e água (588,8 ml), e sob agitação hidrossulfito de sódio (80%, 147,76 g) foi adicionado em pequenas porções e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. Após remover a camada aquosa, a camada orgânica foi lavada com 15% de salmoura (588,8 ml). A camada orgânica foi adicionada com ácido clorídrico a 1 N (94,2 ml), agitada durante 1 h, e em seguida adicionada com solução aquosa de hidróxido de sódio a 1 N (329,7 ml). A camada aquosa foi removida e a camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. Aos resíduos concentrados foram dissolvidos em etanol (824,3 ml) e adicionados gota a gota com água destilada (247,3 ml). Os cristais precipitados resultantes foram filtrado e coletados, lavados com água : Etanol (= 1 : 2 solução de mistura,588,8 ml), e em seguida secos para obter o composto do título (98,12 g, etapa dois 63,5%).

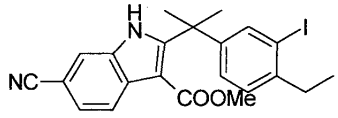
^{1}H-RMN (270 MHz DMSO-d_6) δ: 12, 04(1 H, br, s),8,01(1 H, d, J = 8,4 Hz),7,91(1 H, d, J = 0,8 Hz),7,55(1 H, d, J = 1,8 Hz),7, 49(1 H, dd, J = 1,5,8,4 Hz),7,16(1 H, d, J = 8,1 Hz),7, 07(1 H, dd, J = 2, 0,8,1 Hz),2,58(2 H, q, J = 7, 4 Hz), 1,79(6 H, s), 1,23(9 H, s), 1, 06(3 H, t, J = 7, 4 Hz)

LCMS: m/z 459,515 $[M+H]^+$

[Exemplo 802]

Composto PR5-2

Ácido 6-ciano-2-(2-(4-etil-3-iodofenil)propan-2-il)-1H-indol-3-carboxílico de metila



O composto do título foi preparado de malonato de monometila e

ácido 2-(4-etil-3-iodofenil)-2-metilpropanoico da mesma maneira como no método para o composto PR4 e o composto PR5-1.

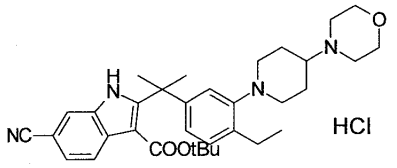
^{1}H-RMN (270 MHz DMSO-D_6) δ: 12,20(s, 1 H),8,06-8,03(m, 1 H),7,95-7,94(m, 1 H),7,58-7,57(m, 1 H),7,53-7, 49(m, 1 H),7,17-7,14(m, 1 H),7, 06-7, 02(m, 1 H),3, 46(s,3 H),2,65-2,56(q,2 H, J = 7,5 Hz), 1,78(s,6 H), 1,12-1, 07(t,3 H, J = 7,5 Hz)

LCMS: m/z 473 $[M+H]^+$

[Exemplo 803]

Composto PR6

Sal de ácido clorídrico de ácido 6-ciano-2-(2-(4-etil-3-(4-morpholin-4-il-piperidin-1-il)fenil)propan-2-il)-1H-indol-3-carboxílico de terc-butila



Ácido 6-ciano-2-(2-(4-etil-3-iodofenil)propan-2-il)-1H-indol-3-carboxílico de terc-butila (390,5 g), piperidina de 4-morfolin-4-ila (158 g), e 1,3-bis-(2,6-di-isopropilfenil)-imidazoil-2-ilideno (alila) cloreto de paládio (I-I) (8,83 g) foram dissolvidos em uma mistura de NaHMDS (1,9 M, solução de THF 1,32 L) e DME (1,95L) sob corrente de nitrogênio, e a mistura foi agitada a 40°C durante 1 hora. A mistura reacional foi em seguida dividida entre acetato de isopropila (1,95 L) e 20% de solução aquosa de cloreto de amônio (1,95 L). A camada orgânica foi lavada duas vezes com 10% de salmoura (1,56 L), e em seguida concentradas sob pressão reduzida. Os resíduos resultantes foram dissolvidos em uma mistura de DME (3,9 L) e água (78,1 ml), adicionados com N-acetilcisteina (12,39 g), e agitados a 45°C durante 1 hora. Após isso, as matérias insolúveis foram filtradas e lavadas com DME (1,95 L). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Os resíduos resultantes foram dissolvidos em acetona (5,5 L) e adicionados com uma solução em que cloreto de piridínio (96,5 g) é dissolvido em acetona (195 ml) e etanol (78 ml). O sólido precipitado foi filtrado, coletado, lavado com acetona

(1,95 L) e seco para obter o composto do título (373 g,83%).

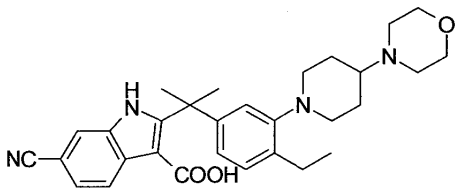
^{1}H-RMN (400 MHz DMSO-D_6) δ: 12, 03(1 H, s), 10,75-10,88(1 H, m),7,99(1 H, d, J = 8,3 Hz),7,93(1 H, d, J = 1,3 Hz),7, 46(1 H, dd, J = 1,3,8,1 Hz),7,10(1 H, d, J = 7,9 Hz),6,88(1 H, dd, J = 1,7,7,9 Hz),6,79(1 H, d, J = 1,7 Hz),3, 91-4,01(2 H, m),3,76-3,87(2 H, m),3,37-3, 46(2 H, m),3,22(1 H, m),2,94-3, 11(4 H, m),2,57(2 H, q, J = 7,5 Hz),2,45-2,53(2 H, m),2, 09-2, 16(2 H, m), 1,80(6 H, s), 1,71-1,77(2 H, m), 1,19(9 H, s), 1,14(3 H, t, J = 7,5 Hz)

LCMS: m/z 557 $[M+H]^+$

[Exemplo 804]

Composto PR7

Ácido 6-ciano-2-(2-(4-etil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)fenil)propan-2-il)-1H-indol-3-carboxílico



Sal de ácido clorídrico de ácido 6-ciano-2-(2-(4-etil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)fenil)propan-2-il)-1H-indol-3-carboxílico de terc-butila (1400 g) foi suspenso em TFE (7 L) sob corrente de nitrogênio, e adicionado gota a gota com TMSCl (554 ml) a 8°C. Após agitar durante 3 h, a solução reacional foi adicionada com acetona (5,6 L) e solução aquosa de NaOH (1 N, 4,39L), e 10% de solução aquosa de K_2HPO_4 (1,4 L) foi adicionada a ela para neutralização. O sólido precipitado foi filtrado e coletado, lavado duas vezes com uma solução de mistura de água : acetona (= 1 : 1,2,8 L), e seco para obter o composto do título (1061 g, 96,6%).

^{1}H-RMN (270 MHz DMSO-D_6) δ: 11, 95 (1 H, s), 11, 92(1 H, bs),8,04 (1 H, d, J = 8,4 Hz),7,89 (1 H, d, J = 1,3 Hz),7, 44 (1 H, J = dd, 1,3,8,4 Hz),7, 00 (1 H, d, J = 8,4 Hz),6,88 (1 H, d, J = 1,8 Hz),6,71(1 H, dd, J = 2,2,7,9 Hz),3,50-3,55 (4 H, m),2,92-2,96(2 H, m),2,54(2 H, q,7,5 Hz),2,39-2,50 (6 H, m),2, 15-2,22 (1 H, m), 1,74-1,85 (8 H, m), 1,43-1,52 (2 H, m), 1,13 (3 H, t, J = 7,5 Hz)

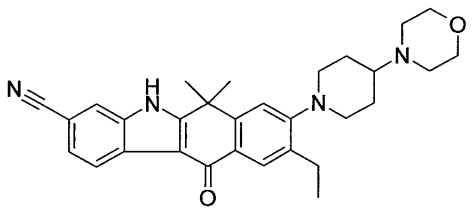
LCMS: m/z 501 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,53 min (condição de análise U)

[Exemplo 805]

Composto F6-20

9-Etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Ácido 6-ciano-2-(2-(4-etil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)fenil)propan-2-il)-1H-indol-3-carboxílico (500 g) foi dissolvido em uma mistura de DMA (9,4 L), anidrido acético (270 ml) e DIPEA (1170 ml) sob corrente de nitrogênio. Uma mistura foi agitada a 90°C durante 1 hora. Após resfriar para temperatura ambiente, uma mistura foi adicionada com metanol (3,525 L) e subsequentemente com água destilada (5,875 L). O sólido precipitado foi filtrado, coletado, lavado duas vezes com uma mistura de solução (metanol : água = 3 : 5, 1,41 L), e em seguida seco para obter o composto do título (389,6 g,85%).

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,70 (1 H, s),8,32 (1 H, d, J = 7,9 Hz),8,04 (1 H, s),8,00 (1 H, s),7,61 (1 H, d, J = 8,5 Hz),7,34 (1 H, s),3,64-3,57 (4 H, m),3,27-3, 18(2 H, m),2,82-2,66 (4 H, m),2,39-2,28 (1 H, m), 1, 96-1,87 (2 H, m), 1,76 (6 H, s), 1,69-1,53 (2 H, m), 1,29 (3 H, t, J = 7,3 Hz)

LCMS: m/z 483 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,98 min (condição de análise U)

Sal de ácido clorídrico de composto F6-20

9-Etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila (400 g) foi dissolvido em um solvente de mistura de cetona de metiletila (4,8 L), ácido acético (1,44 L) e água destilada (1,68 L) em temperatura ambiente. A solução resultante foi adicionada gota a gota à mistura de etanol (12 L) e ácido clorídrico a 2 N (0,8 L). O sólido precipitado foi filtrado, lavado com etanol (2 L), e seco para obter sal

de ácido clorídrico do composto F6-20 (357 g).

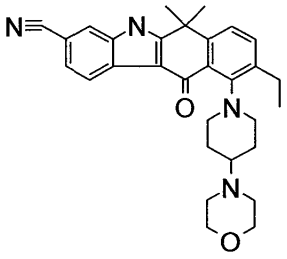
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,83 (1 H, s), 10,78 (1 H, s),8,32 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 8,06 (1 H, s), 8,01 (1 H, s),7,61 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,37 (1 H, s), 4,02 (2 H, m), 3,85 (2 H, m), 3,51(2 H, m), 3,34(1 H, m), 3,32(2 H, m), 3, 15(2 H, m), 2,81(2 H, dd, J = 11, 98,11,7 Hz), 2,72(2 H, q, J = 7,5 Hz), 2,23(2 H, m), 1,89(2 H, m), 1,77(6 H, s), 1,29 (3 H, t, J = 7,5 Hz)

FABMS : m/z 483,4 $[M+H]^+$

[Exemplo 806]

Composto F6-22

9-Etil-6,6-dimetil-10-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Da solução filtrada obtida das sínteses do composto F6-20, o composto do título foi obtido.

^{1}H-RMN (400 MHz DMSO-D_6) δ: 12,56(1 H, s),8,32 (1 H, d, J = 7,9 Hz),7,96 (1 H, s),7, 45-7,59 (3 H, m),3,55-3,62 (4 H, m), 3,36-3,50 (2 H, m),2,75-2,86 (2 H, m), 2,71 (2 H, q, J = 7,5 Hz), 2,45-2,56 (4 H, m), 2,27-2,38 (1 H, m), 1,73-1,84 (2 H, m), 1,69 (6 H, s), 1,43-1,58 (2 H, m), 1,21 (3 H, t, J = 7,5 Hz).

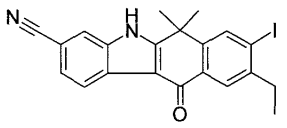
LCMS: m/z 483 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,52 min (condição de análise U)

[Exemplo 807]

Composto PR8

9-Etil-6,6-dimetil-8-iodo-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Ácido 6-ciano-2-(2-(4-etil-3-iodofenil)propan-2-il)-1H-indol-3-carboxílico de terc-butila (11 g) foi dissolvido em reagente Eaton's (200 g) e agitado em temperatura ambiente durante 30 minutos. A solução reacional foi diluída com acetonitrila (200 ml) e água destilada (400 ml). O sólido precipitado foi coletado por filtração, lavado com água destilada, e em seguida seco. O produto bruto foi dissolvido em DMA (45 ml), diluído com acetonitrila (20 ml) e água destilada (18 ml), e re-precipitado para obter o composto do título (6,62 g,70%).

^{1}H-RMN (400 MHz DMSO-D_6) δ: 12,79(1 H, s), 8,32-8,29(2 H, m), 8,06(1 H, s), 8,01(1 H, s), 7,62(1 H, dd, J = 1,3,7,9 Hz), 2,78(2 H, q, J = 7,5 Hz), 1,75(6 H, s), 1,20(3 H, t, J = 7,5 Hz)

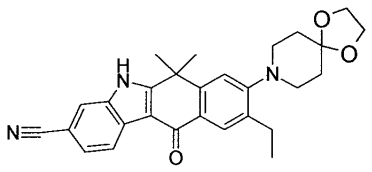
LCMS: m/z 441 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,17 min (condição de análise U)

[Exemplo 808]

Composto PR9-1

8-(1,4-Dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



A solução de dioxano (50 ml) de 9-etil-6,6-dimetil-8-iodo-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila (5,0 g), 1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano (2,08 ml), $Pd_2(dba)_3$ (520 mg), e S-fos (963 mg) foi estimulada com gás de nitrogênio, adicionada com NaHMDS (1M, solução de THF 40 ml), e agitada a 60°C durante 1 hora. A mistura resultante foi diluída com acetato de etila (200 ml). A camada orgânica foi lavada três vezes com 10% de salmoura, e em seguida concentradas sob pressão reduzida para obter o composto do título como um produto bruto. Este produto bruto foi usado para a próxima etapa sem outra purificação.

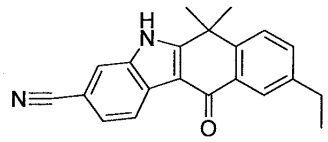
LCMS: m/z 456 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,78 min (condição de análise U)

[Exemplo 809]

Composto PR9-2

9-Etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Como um subproduto do composto PR9-1, o composto alvo foi obtido de acordo com separação de coluna de sílica-gel do exemplo 810.

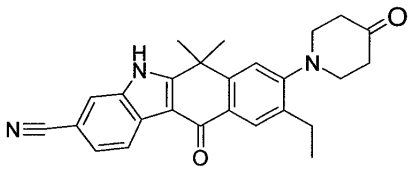
LCMS: m/z 315 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,77 min (condição de análise U)

[Exemplo 810]

Composto PR10-1

9-Etil-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-oxopiperidin-1-il)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



8-(1,4-Dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila, que foi preparado no exemplo 809, foi dissolvido em THF (10 ml), adicionado com ácido clorídrico a 5 N (50 ml), e uma mistura foi agitada durante 17 horas. Uma mistura reacional foi neutralizada com solução aquosa de hidróxido de sódio a 5 N e diluída com acetato de etila (200 ml). A camada orgânica foi lavada com 10% de salmoura, e em seguida concentrada sob pressão reduzida. Os resíduos resultantes foram purificados por coluna de sílica-gel (diclorometano / metanol = 99/1 a 90/10) para obter o composto do título (2,9 g, produção de etapa dois 64%).

^{1}H-RMN (400 MHz DMSO-D_6) δ: 12,70(1 H, s), 8,32(1 H, d, J = 8,4), 8,07(1 H, s), 7,99(1 H, s), 7,60(1 H, dd, J = 1,3,7,9 Hz), 7,42(1 H, s), 3,28(4 H, t, J = 5,7), 2,80(q,2 H, J = 7,5 Hz), 2,55(4 H, t, J = 5,7), 1,75(6 H,

s), 1,31(3 H, t, J = 7,5 Hz)

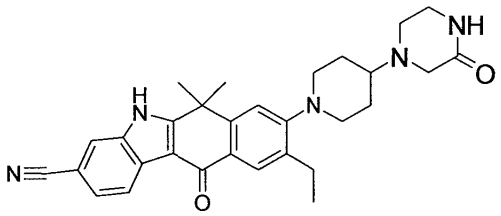
LCMS: m/z 412 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,57 min (condição de análise U)

[Exemplo 811]

Composto PR11-1

9-Etil-6,6-dimetil-11-oxo-8-[4-(3-oxo-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



9-Etil-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-oxopiperidin-1-il)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila (30 mg) e 2-cetopiperazina (10 mg) foram dissolvidos em THF (2 ml), adicionados com boro-hidreto de triacetóxi de sódio (30 mg), e uma mistura foi agitada a 30°C durante 6 horas. Uma mistura reacional foi diluída com acetato de etila (20 ml). A camada orgânica foi lavada com 10% de salmoura, e em seguida concentrada sob pressão reduzida. Os resíduos resultantes foram purificados por coluna de sílica-gel (diclorometano / metanol = 99/1 a 90/10) para obter o composto do título (11,5 mg, produção de 32%).

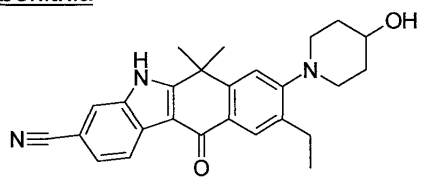
LCMS: m/z 496 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,90 min (condição de análise U)

[Exemplo 812]

Composto PR11-2

9-Etil-8-(4-hidróxi-piperidin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



Como um subproduto de composto PR11-1, o composto alvo foi

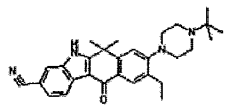
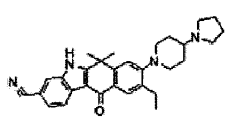
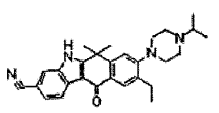
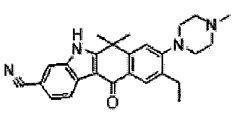
obtido.

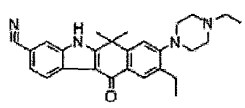
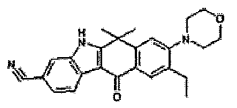
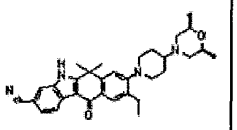
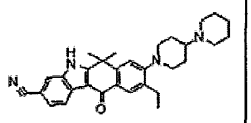
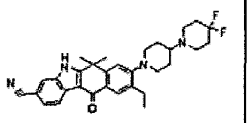
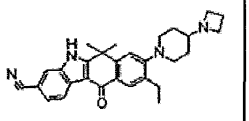
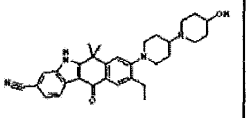
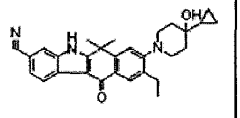
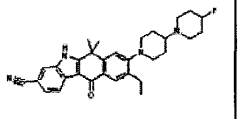
LCMS: m/z 414 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,13 min (condição de análise S)

Os compostos descrito nas seguintes tabelas 8-10 foram sintetizados por introdução de uma amina correspondente a 9-etil-6,6-dimetil-8-iodo-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila de acordo com o método usado para as sínteses do composto PR9-1. Embora as literaturas relevantes não sejam totalmente conhecidas, algumas aminas em que um grupo de alquila terciário é ligado ao átomo de nitrogênio foram preparadas de acordo com o método descrito em Journal of Medicinal Chemistry, 45 (14), 3143-3160,2002. Alternativamente, a preparação foi realizada por introdução de uma amina correspondente a 9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-oxopiperidin-1-il)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila com base no método que é usado para as sínteses do composto PR11-1 (isto é, aminação redutiva).

Tabela 8

Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z
813	PR9-3		8-(4-terc-butil-piperazin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila	S	1,63	455
814	PR9-4		9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila	U	2,13	467
815	PR9-5		9-etil-8-(4-isopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila	U	2,08	441
816	PR9-6		9-etil-6,6-dimetil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila	U	1,97	413

Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z
817	PR9-7		9-etil-8-(4-etil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila	U	2,03	427
818	PR9-8		9-etil-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila	U	2,65	400
819	PR11-3		8-[4-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila	S	1,65	511
820	PR11-4		8-[1,4]bipiperidinil-1'-il-9-rtil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila	S	1,63	481
821	PR11-5		8-(4,4-Difluoro-[1,4]bipiperidinil-1'-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila	S	1,70	517
822	PR11-6		8-(4-azetidin-1-il-piperidin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila	S	1,55	453
823	PR11-7		9-etil-8-(4-hidróxi-[1,4]bipiperidinil-1'-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila	U	1,95	497
824	PR9 9		8-(4-ciclopropil-4-hidróxi-piperidin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila	U	2,53	454
825	PR11-8		9-etil-8-(4-fluoro-[1,4]bipiperidinil-1'-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila	U	2,13	499

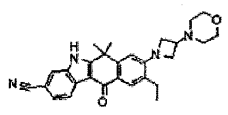
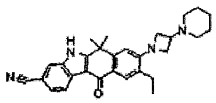
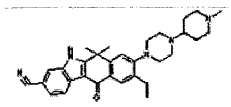
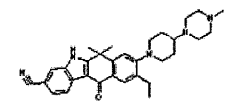
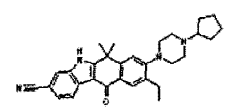
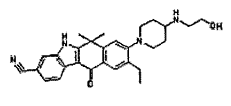
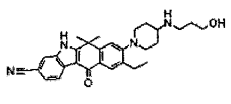
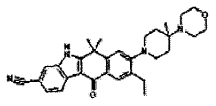
Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z
826	PR9-10		9-etil-6,6-dimetil-8-(3-morfolin-4-il-azetidin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila	S	1,48	455

Tabela9

Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z
827	PR9-11		9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-8-(3-piperidin-1-il-azetidin-1-il)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila	S	1,57	453
828	PR9-12		9-etil-6,6-dimetil-8-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila	U	1,70	496
829	PR9-13		9-etil-6,6-dimetil-8-[4-(4-metil-piperidin-1-il)-piperazin-1-il]-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila	U	1,73	496
830	PR11-9		8-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila	U	2,12	467
831	PR11-10		9-etil-8-[4-(2-hidróxi-etilamino)-piperidin-1-il]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila	U	1,90	457
832	PR11-11		9-etil-8-[4-(3-hidróxi-propilamino)-piperidin-1-il]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila	S	1,90	471
833	PP9-14		9-etil-6,6-dimetil-8-(4-metil-4-morfolin-4-il-piperidina-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila	U	2,00	497

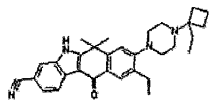
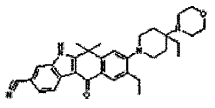
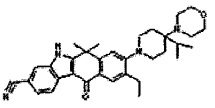
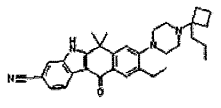
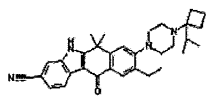
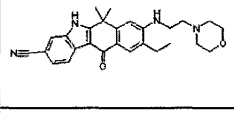
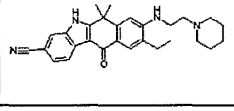
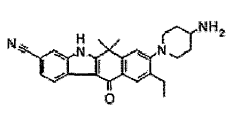
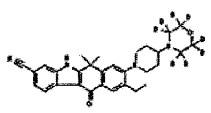
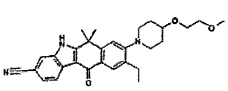
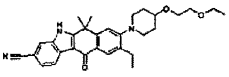
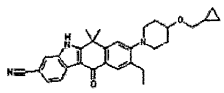
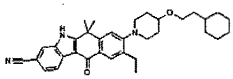
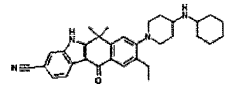
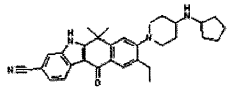
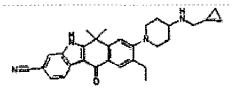
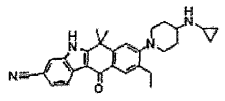
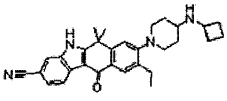
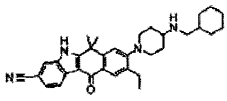
Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z
834	PR9-15		9-etil-8-[4-(1-etil-ciclobutil)-piperazina-1-il]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila	Y	2,25	481
835	PR9-16		9-etil-8-[4-etil-4-morfolina-4-il-piperidina-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila	Y	2,17	511
836	PR9-17		9-etil-8-[4-isopropil-4-morfolina-4-il-piperidina-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila	U	2,12	525
837	PR9-18		9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-8-[4-(1-propil-ciclobutil)-piperazina-1-il]-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila	U	228	495
838	PR9-19		9-etil-8-[4-(1-isopropil-ciclobutil)-piperazina-1-il]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila	U	225	495
839	PR9-20		9-etil-6,6-dimetil-8-(2-morfolina-4-il-etilamino)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila	Y	1,85	443
840	PR9-21		9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-8-(2-piperidina-1-il-etilamino)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila	Y	1,85	441

Tabela 10

Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z
841	PR11-12		8-(amino-piperidina-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila	U	1,92	413

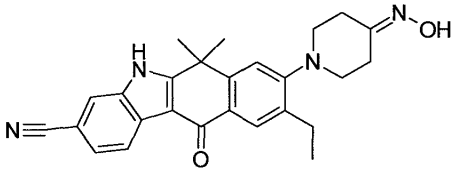
Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z
842	PR11-13		9-etil-6,6-dimetil-8-(4-2,2,3,5,5,6,6-d8-morfolina-4-il-piperidina-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila	U	1,98	491
843	PR9-22		9-etil-8-[4-(2-metóxi-etóxi)-piperidina-1-il]-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila	Y	3,23	472
844	PR9-23		9-[4-(2-etóxi-etóxi)-piperidina-1-il]-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila	Y	3,35	486
845	PR9-24		8-(4-ciclopropilmetóxi-piperidina-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila	Y	3,50	468
846	PR9-25		9-[4-(2-ciclo-hexil-etóxi)-piperidina-1-il]-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila	Y	4,00	524
847	PR11-14		8-(4-ciclo-hexilamino-piperidina-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila	Y	2,33	495
848	PR11-15		8-(4-ciclopentilamino-piperidina-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila	Y	2,15	481
849	PR11-16		9-[4-(2-ciclopropilmetil-amino)-piperidina-1-il]-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila	Y	2,15	467

Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z
850	PR11-17		8-(4-ciclopropilamino-piperidina-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila	Y	2,08	453
851	PR11-18		8-(4-ciclobutilamino-piperidina-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila	Y	2,13	467
852	PR11-19		9-[4-(ciclo-hexilmetil-amino)-piperidina-1-il]-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila	Y	2,42	509

[Exemplo 853]

Composto PR11-22

9-Etil-8-(4-hidroxi-imino-piperidin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



9-Etil-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-oxopiperidin-1-il)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila (30 mg) e sal de ácido clorídrico de hidroxilamina (10 mg) foram dissolvidos em etanol (5 ml) e agitados a 60°C durante 6 horas. Uma mistura reacional foi diluída com acetato de etila (20 ml). A camada orgânica foi lavada com 10% de salmoura e concentrada sob pressão reduzida. Os resíduos resultantes foram purificados por coluna de sílica-gel (diclorometano / metanol = 99/1 a 90/10) para obter o composto do título (23,5 mg, produção 74%).

LCMS: m/z 427 $[M+H]^+$

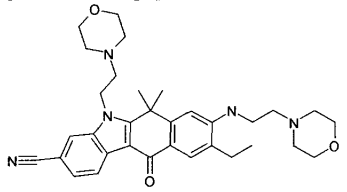
Tempo de retenção de HPLC: 3,08 min (condição de análise Y)

[0979]

[Exemplo 854]

Composto PR10-2

9-Etil-6,6-dimetil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-8-(2-morfolin-4-il-etilamino)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



9-Etil-6,6-dimetil-8-(2-morfolin-4-il-etilamino)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila (10 mg) foi dissolvido em DMF (1 ml), adicionado com K_2CO_3 (10 mg) e 1-(2-cloroetil)morfolina (8 mg), e em seguida agitado a 90°C durante 17 horas. Uma mistura reacional foi diluída com acetato de etila (10 ml). A camada orgânica foi lavada com 10% de salmoura e concentrada sob pressão reduzida. Os resíduos resultantes foram purificados por coluna de sílica-gel (diclorometano / metanol = 99/1 a 90/10) para obter o composto do título (6,4 mg, produção 58%).

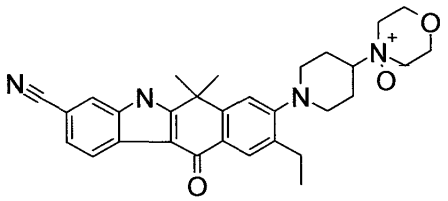
LCMS: m/z 556 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,78 min (condição de análise Y)

[Exemplo 855]

Composto F7

9-Etil-6,6-dimetil-11-oxo-8-[4-(4-oxi-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila



9-Etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila (400 mg) foi dissolvido em trifluoroetanol (80 ml), adicionado com 30% de solução de peróxido de hidrogênio (0,8 ml), e uma mistura foi agitada a 60°C durante 17 horas. Uma mistura reacional foi concentrada a 30 ml e diluído com água (20 ml). A matéria precipitada foi coletada por filtração e seca para obter o composto do título (375

mg, produção 90%).

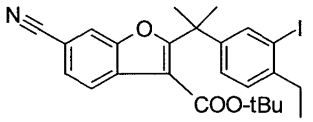
LCMS: m/z 499 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,05 min (condição de análise U)

[Exemplo 856]

Composto FR1

Éster de terc-butil de ácido 6-ciano-2-[1-(4-etil-3-iodofenil)-1-metil-etil]-benzofuran-3-carboxílico



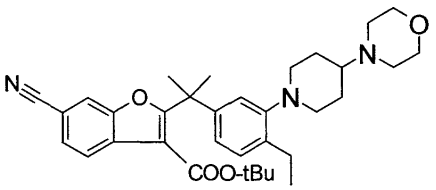
Éster de terc-butil de ácido 4-(4-etil-3-iodo-fenil)-4-metil-3-oxo-pentanoico (1,00 g,2,40 mmol) foi dissolvido em NMP (4 ml), adicionado com carbonato de césio (1,56 g, 4,80 mmol, 2,0 eq.), e uma mistura foi agitada durante 5 min. A solução de NMP (2 ml) de 4-cloro-3-nitro-benzonitrila (542 mg,2,88 mmol, 1,2 eq.) foi adicionada a ele, e uma mistura foi agitada a 50°C durante 64 h sob atmosfera de nitrogênio. Após resfriar para temperatura ambiente, acetato de etila (20 ml) foi adicionado e a camada orgânica foi lavada com solução aquosa de cloreto de amônio saturada (20 ml). A camada orgânica foi também lavada com salmoura saturada e seca sobre sulfato de sódio. O agente de secagem foi removido por filtração e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila / hexano) para obter o composto do título (amorfo branco, 320 mg,26%).

LCMS: m/z 516 $[M+H]^+$

[Exemplo 857]

Composto FR2

Éster de terc-butil de ácido 6-ciano-2-{1-[4-etil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-fenil]-1-metil-etil}-benzofuran-3-carboxílico



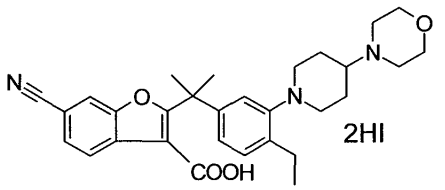
Éster de terc-butil de ácido 6-ciano-2-[1-(4-etil-3-iodofenil)-1-metil-etil]-benzofuran-3-carboxílico foi convertido para obter o composto do título da mesma maneira como no método para o composto PR6.

LCMS: m/z 558 $[M+H]^+$

[Exemplo 858]

Composto FR3

Sal de ácido hidroiótico de ácido 6-ciano-2-{1-[4-etil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-fenil]-1-metil-etil}-benzofuran-3-carboxílico



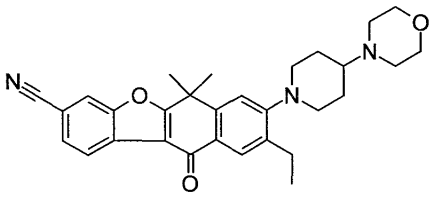
Para obter o composto do título, Éster de terc-butil de ácido 6-ciano-2-{1-[4-etil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-fenil]-1-metil-etil}-benzofuran-3-carboxílico foi desprotegido por utilização de iodeto de trimetil-silila da mesma maneira como no método para o composto PR7.

LCMS: m/z 502 $[M+H]^+$

[Exemplo 859]

Composto FR4

9-Etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-3-carbonitrila



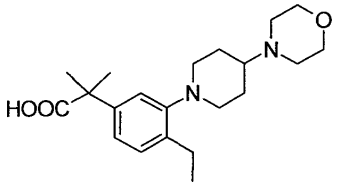
Sal de ácido hidroiótico de ácido 6-ciano-2-{1-[4-etil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-fenil]-1-metil-etil}-benzofuran-3-carboxílico foi convertido no mesmo método como exemplo 805 para obter o composto alvo.

LCMS: m/z 484 $[M+H]^+$

[Exemplo 860]

Composto LB1

Ácido 2-[4-etil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-fenil]-2-metil-propiônico



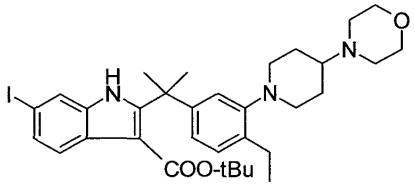
O composto do título foi preparado de ácido 2-(4-etil-3-iodofenil)-2-metilpropanoico realizando aminação da mesma maneira como no método para sintetizar o composto PR6.

LCMS: m/z 361 $[M+H]^+$

[Exemplo 861]

Composto LB2

Éster de terc-butil de ácido 2-{1-[4-etil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-fenil]-1-metil-etil}-6-iodo-1H-indol-3-carboxílico



Ácido 2-[4-etil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-fenil]-2-metil-propiônico foi convertido da mesma maneira como no método para sintetizar o composto PR5-1 para obter o composto do título.

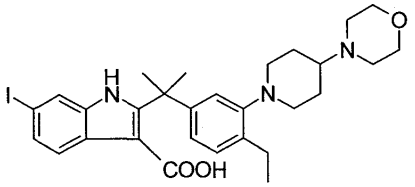
LCMS: m/z 658 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,76 min (condição de análise U)

[Exemplo 862]

Composto LB3

Ácido 2-{1-[4-etil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-fenil]-1-metil-etil}-6-iodo-1H-indol-3-carboxílico



Éster de terc-butil de ácido 2-{1-[4-Etil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-fenil]-1-metil-etil}-6-iodo-1H-indol-3-carboxílico foi desprotegido da mesma maneira como no método para preparar o composto PR7 para obter o composto do título.

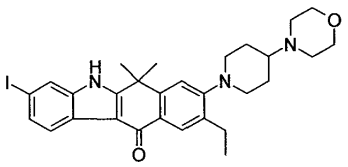
LCMS: m/z 602 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,17 min (condição de análise U)

[Exemplo 863]

Composto LB4

9-Etil-3-iodo-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



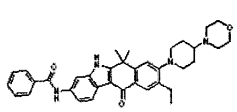
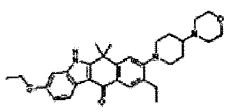
Ácido 2-{1-[4-etil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-fenil]-1-metil-etil}-6-iodo-1H-indol-3-carboxílico foi convertido da mesma maneira como o exemplo 805 para obter o composto do título.

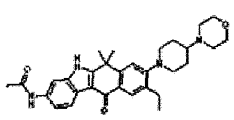
LCMS: m/z 584 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,25 min (condição de análise U)

Os compostos descritos na seguinte tabela 11 foram convertidos e preparados de 9-etil-3-iodo-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona de acordo com o método descrito na tabela.

Tabela 11

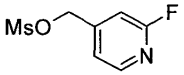
Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z	Método
864	LB5-1		N-[9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolina-4-il-piperidina-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-benzamida	Y	1,78	577	B2-10
865	LB5-2		9-etil-3-etilsulfanil-6,6-dimetil-8-(4-morfolina-4-il-piperidina-1-il)-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona	Y	2,28	518	B2-17

Exemplo n°	Composto nº	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z	Método
866	LB5-3		N-[9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolina-4-il-piperidina-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-acetamina	Y	1,50	515	B2-10

[Exemplo 867]

Composto AZ1

Éster de (2-fluoropiridin-4-il)metil de ácido metanossulfônico



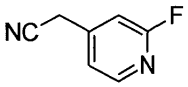
Metanol de (2-fluoropiridin-4-il) (1 g) foi dissolvido em DCM (40 ml), adicionado com TEA (3,3 ml) e cloreto de mesila (0,67 ml), e uma mistura foi agitada a 0°C durante 1 hora. Uma mistura foi concentrada e em seguida purificada por coluna de sílica-gel (n-hexano / acetato de etila = 4/1) para obter o composto do título (1,18 g, 77%).

^{1}H-RMN(270 MHz DMSO-d_6) δ: 3,21(3 H, s), 5,38(2 H, s), 7,22(1 H, s), 7,39(1 H, d, J = 5,0), 8,29(1 H, d, J = 5,0)

[Exemplo 868]

Composto AZ2

(2-Fluoropiridin-4-il)acetonitrila



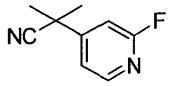
À solução de DMF (28 ml) de éster de (2-fluoropiridin-4-il)metil de ácido metanossulfônico (1,16 g), cianeto de sódio (0,42 g) foi adicionado e a mistura foi agitada a 80°C durante 1 hora. Uma mistura foi diluída com acetato de etila (100 ml), e lavada com 15% de salmoura e água destilada em ordem. A camada orgânica foi concentrada e purificada por coluna de sílica-gel (n-hexano / acetato de etila = 5/1) para obter o composto do título (278 mg, 36%).

^{1}H-RMN(270 MHz DMSO-d_6) δ: 4,22 (2 H, s), 7,18 (1 H, s), 7,36 (1 H, d, J = 5,0), 8,27 (1 H, d, J = 5,0)

[Exemplo 869]

Composto AZ3

(2-Fluoropiridin-4-il)2-metilpropionitrila



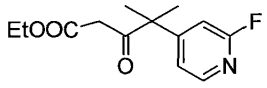
O composto do título foi preparado de acetonitril (2-fluoropiridin-4-ila) da mesma maneira como no método para o composto K2.

^{1}H-RMN(270 MHz DMSO-d_6) δ: 1,72 (6 H, s), 7,34 (1 H, s), 7,53 (1 H, d, J = 5,3), 8,31 (1 H, d, J = 5,3)

[Exemplo 870]

Composto AZ4

Etil éster de ácido 4-(2-fluoropiridin-4-il)-4-metil-3-oxopentanoico



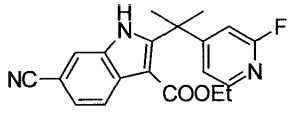
O composto do título foi preparado de 2-metilpropionitril (2-fluoropiridin-4-ila) da mesma maneira como no método para o composto K3.

^{1}H-RMN(270 MHz DMSO-d_6) δ: 1,13 (3 H, t, J = 7,3), 1,48 (6 H, s), 3,57(2 H, s), 4,01 (2 H, q, J = 7,3), 7,12 (1 H, s), 7,25(1 H, d, J = 5,3), 8,22(1 H, d, J = 5,3)

[Exemplo 871]

Composto AZ5

Etil éster de ácido 6-ciano-2-[1-(2-fluoropiridin-4-il)-1-metil-etil]-1H-indol-3-carboxílico



O composto do título foi preparado de etil éster de ácido 4-(2-fluoropiridin-4-il)-4-metil-3-oxopentanoico da mesma maneira como no método para o composto K4 e o composto K5.

LCMS: m/z 352 $[M+H]^+$

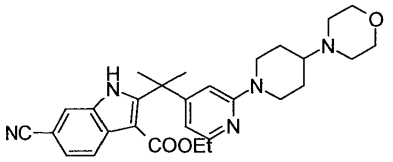
^{1}H-RMN(270 MHz DMSO-d_6) δ: 1,05 (3 H, t, J = 7,3), 1,82 (6 H, s), 3,98 (2 H, q, J = 7,3), 6,99-7,02 (2 H, m), 7,16(1 H, dd, J = 8,4, 1,5), 7,97

(1 H, s), 8,05-8,11 (2 H, m)

[Exemplo 872]

Composto AZ6

Etil éster de ácido 6-ciano-2-[1-(2-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il))piridin-4-il)-1-metil-etil]-1H-indol-3-carboxílico



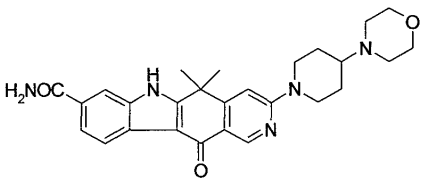
Etil éster de ácido 6-ciano-2-[1-(2-fluoropiridin-4-il)-1-metil-etil]-1H-indol-3-carboxílico (110 mg) foi dissolvido em NMP (3,3 ml), adicionado com 4-morfolin-4-il-piperidina (319 mg), e agitado em um tubo selado a 120°C durante 1 hora. Uma mistura reacional foi diluída com acetato de etila (50 ml) e lavada com 15% de salmoura e água destilada em ordem. A camada orgânica foi concentrada e purificada por coluna de sílica-gel (DCM / metanol = 20/1) para obter o composto do título (120 mg,76%).

LCMS: m/z 502 $[M+H]^+$

[Exemplo 873]

Composto AZ7-1

Amida de ácido 5,5-dimetil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carboxílico



Etil éster de ácido 6-ciano-2-[1-(2-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il))piridin-4-il)-1-metil-etil]-1H-indol-3-carboxílico (110 mg) foi dissolvido em reagente de Eaton's (2,5 ml) e agitado a 55°C durante 17 horas. Uma mistura reacional foi neutralizada com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada. As matérias precipitadas foram coletadas por filtração, e em seguida lavadas com água para obter o composto do título (72 mg, 70%).

LCMS: m/z 474 $[M+H]^+$

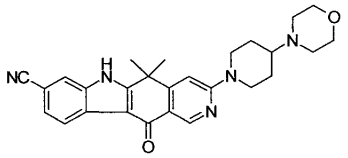
Tempo de retenção de HPLC: 1,17 min (condição de análise U)

^{1}H-RMN(270 MHz DMSO-d_6) δ: 1,38(2 H, m), 1,75(6 H, s), 1,88(2 H, m), 2,44(5 H, m), 2,94(2 H, m), 3,57(4 H, m), 4,58(2 H, m), 7,10(1 H, s), 7,32(1 H, s), 7,75(1 H, d, J = 8,4), 8,00(2 H, m), 8,15(1 H, d, J = 8,4), 8,85 (1 H, s), 12,3(1 H, s)

[Exemplo 874]

Composto AZ7-2

5,5-Dimetil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carbonitrila



Amida de ácido 5,5-dimetil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carboxílico (54 mg) foi dissolvida em DMF (1 ml), adicionada com cloreto de tionila (25 μL), e uma mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Uma mistura reacional foi diluída com água. As matérias precipitadas foram coletadas por filtração para obter o composto do título (25 mg, 49%).

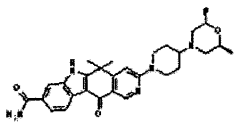
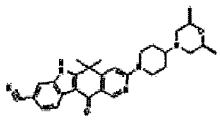
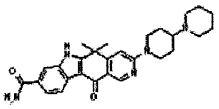
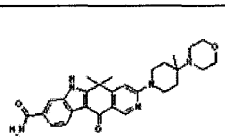
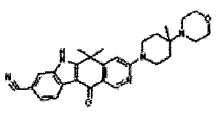
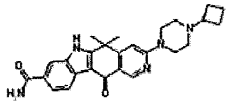
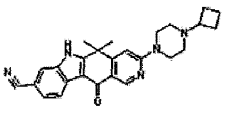
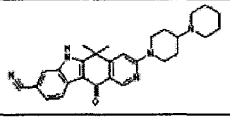
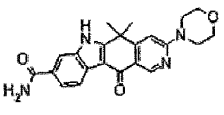
LCMS: m/z 456 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,55 min (condição de análise U)

^{1}H-RMN(270 MHz DMSO-d_6) δ: 1,36(2 H, m), 1,76(6 H, s), 1,89(2 H, m), 2,44(5 H, m), 2,95(2 H, m), 3,57(4 H, m) 4,58(2 H, m), 7,10(1 H, s), 7,59(1 H, d, J = 8,0), 7,99(1 H, s), 8,29(1 H, d, J = 8,0), 8,86(1 H, s), 12,7(1 H, s)

Os compostos descrito nas seguintes tabelas 12-13 foram sintetizados por introdução de um grupo amino correspondente a etil éster de ácido 6-ciano-2-[1-(2-fluoropiridin-4-il)-1-metil-etil]-1H-indol-3-carboxílico e formando um anel de acordo com o método que é usado para a síntese do composto AZ7-1. Além disso, a preparação foi realizada por conversão do grupo substituinte na posição 3 de um grupo carboxamida para um grupo ciano de acordo com o método que é usado para a síntese do composto AZ7-2.

Tabela 12

Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z
875	AZ7-3		Amida de ácido 3-[4-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolina-4-il)-piperidina-1-il]-5,5-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carboxílico	U	1,32	502
876	AZ7-4		3-[4-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolina-4-il)-piperidina-1-il]-5,5-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carbonitrila	U	1,70	484
877	AZ7-5		Amida de ácido 3-[1,4]bipiperidinil-1'-il-5,5-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carboxílico	U	1,30	472
878	AZ7 5		Amida de ácido 5,5-dimetil-3-(4-metil-4-morfolina-4-il-piperidina-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carboxílico	Y	1,00	488
879	AZ7-7		5,5-dimetil-3-(4-metil-4-morfolina-4-il-piperidina-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carbonitrila	Y	1,62	470
880	AZ7-8		Amida de ácido 3-(4-ciclobutil-piperazina-1-il)-5,5-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carboxílico	Y	1,22	444
881	AZ7 9		3-(4-ciclobutil-piperazina-1-il)-5,5-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carbonitrila	Y	1,55	426
882	AZ7-10		3-[1,4]bipiperidinil-1'-il-5,5-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carbonitrila	Y	1,73	454
883	AZ7-11		Amida de ácido 5,5-dimetil-3-morfolina-4-il-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carboxílico	U	1,33	391

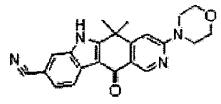
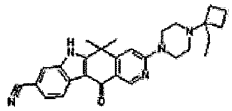
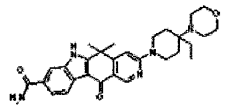
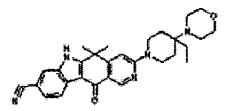
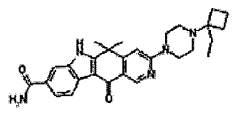
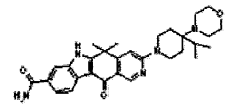
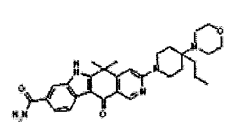
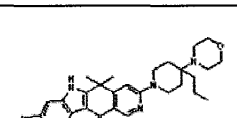
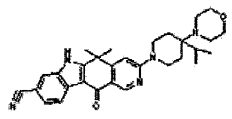
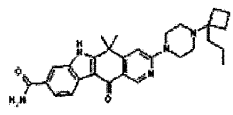
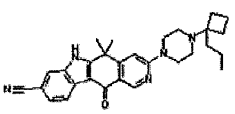
Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z
884	AZ7-12		5,5-dimetil-3-morfolina-4-il-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carbonitrila	U	1,77	373
885	AZ7-13		3-[4-(1-etil-ciclobutil)-piperazina-1-il)-5,5-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carbonitrila	Y	1,93	464
886	AZ7-14		Amida de ácido 3-(4-etil-4-morfolina-4-il)-piperidina-1-il)-5,5-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carboxílico	Y	1,18	502
887	AZ7-15		3-(4-etil-4-morfolina-4-il)-piperidina-1-il)-5,5-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carbonitrila	Y	1,78	484
888	AZ7-16		Amida de ácido 3-[4-(1-etil-ciclobutil)-piperazina-1-il)-5,5-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carboxílico	Y	1,25	472

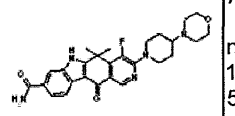
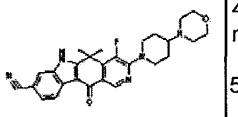
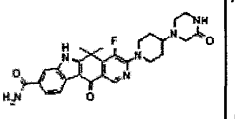
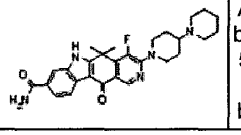
Tabela 13

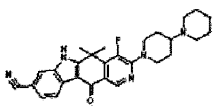
Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z
889	AZ7-17		Amida de ácido 3-(4-isopropil-4-morfolina-4-il-piperazina-1-il)-5,5-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carboxílico	U	1,27	516
890	AZ7-18		Amida de ácido 5,5-dimetil-3-(4-morfolina-4-il-4-propil-piperidina-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carboxílico	U	1,36	516
891	AZ7-19		5,5-dimetil-3-(4-morfolina-4-il-4-propil-piperidina-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carbonitrila	U	1,68	498

Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z
892	AZ7-20		3-(4-isopropil-4-morfolina-4-il-piperazina-1-il)-5,5-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carbonitrila	U	1,60	498
893	AZ7-21		Amida de ácido 5,5-dimetil-11-oxo-3-[4-(1-propil-coclobutil)-piperazina-1-il]-6,11-di-hidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carboxílico	U	1,58	486
894	AZ7-22		5,5-dimetil-11-oxo-3-[4-(1-propil-coclobutil)-piperazina-1-il]-6,11-di-hidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carbonitrila	U	1,97	468

Os compostos descritos na seguinte tabela 14 foram sintetizados de (2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)metanol de acordo com o método que é usado para a síntese de composto AZ1 a AZ7-2.

Tabela 14

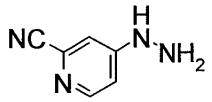
Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z
895	AZ7-23		Amida de ácido 4-fluoro-5,5-dimetil-3-(4-morfolina-4-il-piperazina-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carboxílico	U	1,37	492
896	AZ7-24		4-fluoro-5,5-dimetil-3-(4-morfolin-4-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carbonitrila	U	1,74	474
897	AZ7-25		Amida de ácido 4-fluoro-5,5-dimetil-11-oxo-3-[4-(3-oxo-piperazin-1-il)-pipridin-1-il]-6,11-di-hidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carboxílico	U	1,32	505
898	AZ7-26		Amida de ácido 3-[1,4']-bipiperidinil-1'-il-4-fluoro-5,5-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carboxílico	U	1,45	490

Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z
899	AZ7-27		3-[1,4']-bipiperidinil-1'-il-4-fluoro-5,5-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-pirido[4,3-b]carbazol-8-carbonitrila	U	1,87	472

[Exemplo 900]

Composto BZ1

2-Ciano-4-hidrazinopiridina



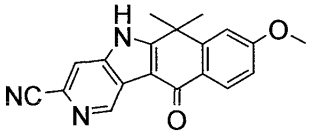
4-Cloro-2-cianopiridina (1 g) foi dissolvido em monoidrato de hidrazina (1 ml) e 1,4-dioxano (10 ml), e agitado durante a noite sob refluxo. A solução reacional foi diluída com água (30 ml) e extraída repitidamente com acetato de etila. A camada orgânica foi concentrada para obter o composto do título como um produto bruto, que foi usado para a próxima etapa sem outra purificação.

LCMS: m/z 135 $[M+H]^+$

[Exemplo 901]

Composto BZ2-1

8-Metóxi-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[f]pirido[4,3-b]indol-3-carbonitrila



De acordo com o método usado para sintetizar o composto A3-1, o intermediário foi preparado de 2-ciano-4-hidrazinopiridina e 7-metóxi-1,1-dimetil-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona. Sem qualquer purificação, o intermediário foi submetido à oxidação de acordo com o método usado para sintetizar o composto A4 para obter o composto do título.

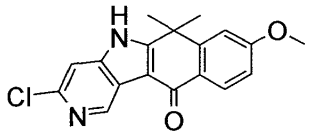
LCMS: m/z 318 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,10 min (condição de análise U)

[Exemplo 902]

Composto BZ2-2

3-Cloro-8-metóxi-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[f]pirido[4,3-b]indol-11-ona



De acordo com o método usado para sintetizar o composto A3-1, o intermediário foi preparado de 2-cloro-4-hidrazinopiridina e 7-metóxi-1,1-dimetil-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona. Sem qualquer purificação, o intermediário foi submetido à oxidação de acordo com o método usado para sintetizar o composto A4 para obter o composto do título.

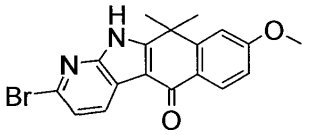
LCMS: m/z 327,329 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,80 min (condição de análise S)

[Exemplo 903]

Composto CZ1

2-Bromo-8-metóxi-10,10-dimetil-10,11-di-hidro-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-5-ona



De acordo com o método usado para sintetizar o composto A3-1, o intermediário foi preparado de 2-bromo-6-hidrazinopiridina e 7-metóxi-1,1-dimetil-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona. Sem qualquer purificação, o intermediário foi submetido à oxidação De acordo com o método usado para sintetizar o composto A4 para obter o composto do título.

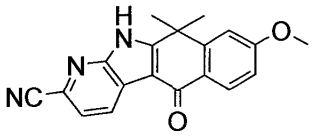
LCMS: m/z 371,373 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,85 min (condição de análise U)

[Exemplo 904]

Composto CZ2

8-Metóxi-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-di-hidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoreno-2-carbonitrila



De acordo com o método 1 para o composto A5-2,2-bromo-8-metóxi-10,10-dimetil-10,11-di-hidro-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-5-ona foi submetido a cianação para obter o composto do título.

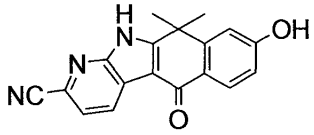
LCMS: m/z 318 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,35 min (condição de análise U)

[Exemplo 905]

Composto CZ3

8-Hidróxi-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-di-hidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoreno-2-carbonitrila



De acordo com o método usado para sintetizar o composto A6,8-metóxi-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-di-hidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoreno-2-carbonitrila foi submetido a desmetilação para obter o composto do título.

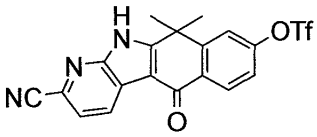
LCMS: m/z 304 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,72 min (condição de análise S)

[Exemplo 906]

Composto CZ4

Éster de 2-ciano-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-di-hidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-8-ila de ácido trifluorometanossulfônico



De acordo com o método usado para sintetizar o composto B1,8-hidróxi-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-di-hidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoreno-2-carbonitrila foi submetido a trifluorometanossulfona esterificação para obter o composto do título.

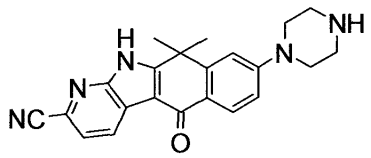
LCMS: m/z 436 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,32 min (condição de análise Y)

[Exemplo 907]

Composto CZ5-1

10,10-Dimetil-5-oxo-8-piperazin-1-il-10,11-di-hidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoreno-2-carbonitrila



De acordo com o método usado para sintetizar o composto B2-1, éster de 2-ciano-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-di-hidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-8-ila de ácido trifluorometanossulfônico foi introduzido com piperazina para obter o composto do título.

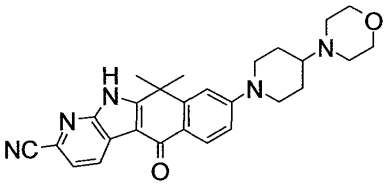
LCMS: m/z 372 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,17 min (condição de análise S)

[Exemplo 908]

Composto CZ5-2

10,10-Dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-5-oxo-10,11-di-hidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoreno-2-carbonitrila



De acordo com o método usado para sintetizar o composto B2-1, éster de 2-ciano-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-di-hidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-8-ila de ácido trifluorometanossulfônico foi introduzido com piperidina de 4-morfolin-4-ila para obter o composto do título.

LCMS: m/z 456 $[M+H]^+$

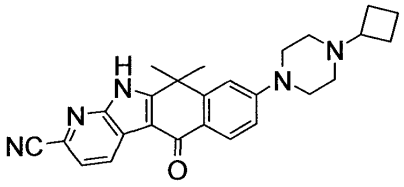
Tempo de retenção de HPLC: 1,68 min (condição de análise U)

[Exemplo 909]

Composto CZ6

8-(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-di-hidro-

5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoreno-2-carbonitrila



De acordo com o método usado para sintetizar o composto B3-32, 10,10-dimetil-5-oxo-8-piperazin-1-il-10,11-di-hidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoreno-2-carbonitrila foi submetido a aminação redutiva com ciclobutanona para obter o composto do título.

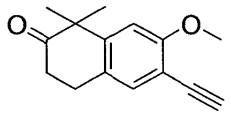
LCMS: m/z 426 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,60 min (condição de análise U)

[Exemplo 910]

Composto DZ1

6-Etinil-7-metóxi-1,1-dimetil-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona



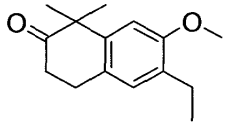
6-Bromo-7-metóxi-1,1-dimetil-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona (1 g) foi dissolvido em acetonitrila (50 ml), adicionado com $PdCl_2(CH_3CN)_2$ (45 mg), X-fos (168 mg), $CsCO_3$ (1,2 g) e trimetilsililacetileno (0,9 ml), e uma mistura foi agitada a 85°C durante 2 horas. Uma mistura reacional foi diluída com acetato de etila (100 ml). A camada orgânica foi lavada duas vezes com 10% de salmoura e concentrada sob pressão reduzida. Os resíduos resultantes foram dissolvidos em THF (10 ml), adicionado com a solução de THF (4 ml) compreendendo floreto de tetrabutilamônio e agitados em temperatura ambiente durante 1 hora. Uma mistura reacional foi diluída com acetato de etila (100 ml). A camada orgânica foi lavada duas vezes com 10% de salmoura e concentrada sob pressão reduzida. Os resíduos resultantes foram purificados por coluna de sílica-gel (n-hexano / acetato de etila = 9/1) para obter o composto do título (346 mg, produção de etapa dois 43%).

LCMS: m/z 229 $[M+H]^+$

[Exemplo 911]

Composto DZ2

6-Etil-7-metóxi-1,1-dimetil-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona



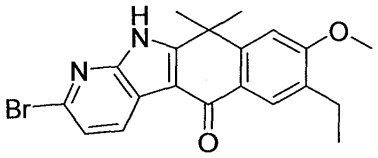
6-Etinil-7-metóxi-1,1-dimetil-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona (346 mg) foi dissolvido em etanol : THF (= 2 : 1 solvente de mistura, 20 ml), adicionado com 10% de Pd/C (170 mg), e em seguida uma mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h sob atmosfera de hidrogênio. O catalizador foi removido por filtração e a camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida para obter o composto do título (322 mg, produção 91%).

LCMS: m/z 233 $[M+H]^+$

[Exemplo 912]

Composto DZ3

2-Bromo-7-etil-8-metóxi-10,10-dimetil-10,11-di-hidro-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-5-ona



De acordo com o método usado para sintetizar o composto A3-1, o intermediário foi preparado de 2-bromo-6-hidrazinopiridina e 6-etil-7-metóxi-1,1-dimetil-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona. Sem qualquer purificação, o intermediário foi submetido a oxidação de acordo com o método usado para sintetizar o composto A4 para obter o composto do título.

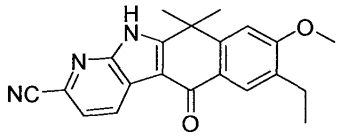
LCMS: m/z 399, 401 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,35 min (condição de análise Y)

[Exemplo 913]

Composto DZ4

7-Etil-8-metóxi-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-di-hidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoreno-2-carbonitrila



De acordo com o método 1 para o composto A5-2,2-bromo-7-etil-8-metóxi-10,10-dimetil-10,11-di-hidro-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-5-ona foi submetido a cianação para obter o composto do título.

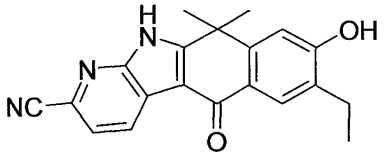
LCMS: m/z 346 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,05 min (condição de análise Y)

[Exemplo 914]

Composto DZ5

7-Etil-8-hidróxi-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-di-hidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoreno-2-carbonitrila



De acordo com o método usado para sintetizar o composto A5,7-etil-8-metóxi-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-di-hidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoreno-2-carbonitrila foi submetida a desmetilação para obter o composto do título.

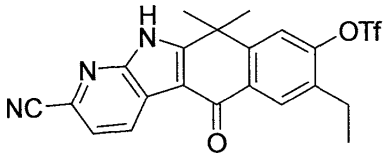
LCMS: m/z 332 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,60 min (condição de análise Y)

[Exemplo 915]

Composto DZ6-1

Éster de 2-ciano-7-etil-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-di-hidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-8-ila ácido de trifluoro-metanossulfônico



De acordo com o método usado para sintetizar o composto B1,7-etil-8-hidróxi-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-di-hidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoreno-2-carbonitrila foi submetida a esterificação de trifluorome-

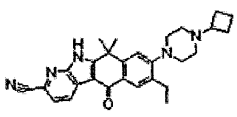
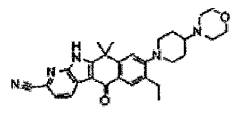
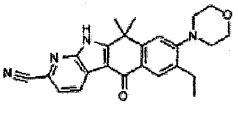
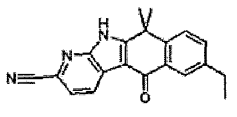
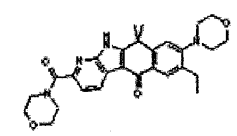
tanossulfona para obter o composto do título.

LCMS: m/z 464 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,50 min (condição de análise Y)

Os compostos descritos na seguinte tabela 15 foram preparados de éster de 2-ciano-7-etil-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-di-hidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoren-8-ila de ácido trifluoro-metanossulfônico e amina correspondente de acordo com o método que é usado para a síntese de composto B2-10. Os compostos do exemplo 919 e exemplo 920 foram obtidos como um subproduto da reação.

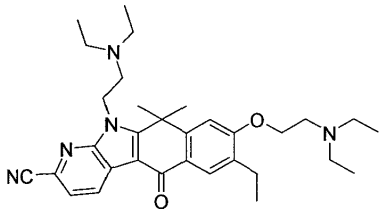
Tabela 15

Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z
916	DZ7-1		8-(4-ciclobutil-piperazina-1-il)-7-etil-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-di-hidro-5H-1,11-diaza-benzo-[b]fluoreno-2-carbonitrila	Y	1,83	454
917	DZ7-2		7-etil-10,10-dimetil-8-(4-morfolina-4-il-piperidina-1-il)-5-oxo-10,11-di-hidro-5H-1,11-diaza-benzo-[b]fluoreno-2-carbonitrila	Y	1,85	484
918	DZ7-3		7-etil-10,10-dimetil-8-morfolina-4-il-5-oxo-10,11-di-hidro-5H-1,11-diaza-benzo-[b]fluoreno-2-carbonitrila	Y	3,02	401
919	DZ7-4		7-etil-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-di-hidro-5H-1,11-diaza-benzo-[b]fluoreno-2-carbonitrila	Y	3,07	316
920	DZ7-5		7-etil-10,10-dimetil-2-(morfolina-4-il-carbonil)-8-morfonlina-4-il-10,11-di-hidro-1,11-diaza-benzo-[b]fluoreno-2-carbonitrila	Y	2,70	489

[Exemplo 921]

Composto DZ6-2

8-(2-Dietilamino-etóxi)-11-(2-dietilamino-etil)-7-etil-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-di-hidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoreno-2-carbonitrila



De acordo com o método usado para sintetizar o composto A7-17,7-etil-8-hidróxi-10,10-dimetil-5-oxo-10,11-di-hidro-5H-1,11-diaza-benzo[b]fluoreno-2-carbonitrila foi alquilada para obter o composto do título.

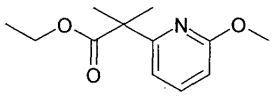
LCMS: m/z 530 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,38 min (condição de análise Y)

[Exemplo 922]

Composto EZ1

Etil éster de ácido 2-(6-Metóxi-piridin-2-il)-2-metil-propiônico



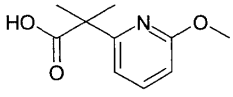
2-Bromo-6-metóxipiridina (7,0 g), isobutirato de etila (4,75 g), tri t-butilfosfina (300 mg) e $Pd_2(dba)_3$ (680 mg) foram dissolvidos em tolueno (200 ml) sob atmosfera de nitrogênio, adicionado com solução de THF de LiHMDS (1,6 M,24 ml), e uma mistura foi agitada a 100°C durante 6 horas. Uma mistura reacional foi diluída com acetato de etila (300 ml), e lavada três vezes com 15% de salmoura (200 ml). A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e os resíduos resultantes foram purificados por coluna de sílica-gel (n-hexano / acetato de etila= 4/1) para obter o composto do título (5,353 g, produção 60%).

LCMS: m/z 224 $[M+H]^+$

[Exemplo 923]

Composto EZ2

Ácido 2-(6-Metóxi-piridin-2-il)-2-metil-propiônico



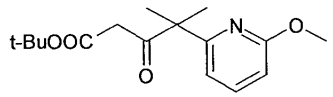
Etil éster de ácido 2-(6-metóxi-piridin-2-il)-2-metil-propiônico (5,33 g) foi dissolvido em metanol (200 ml), adicionado com solução de hidróxido de potássio aquosa a 5 N (25 ml), e em seguida agitado sob refluxo. Uma mistura reacional foi concentrada e neutralizada com ácido clorídrico a 2 N. As matérias precipitadas foram coletadas por filtração e secas para obter o composto do título (3,55 g).

LCMS: m/z 196 $[M+H]^+$

[Exemplo 924]

Composto EZ3

Éster de terc-butil de ácido 4-(6-metóxi-piridin-2-il)-4-metil-3-oxo-pentanoico

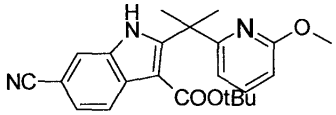


O composto do título foi sintetizado de ácido 2-(6-metóxi-piridin-2-il)-2-metil-propiônico e ácido malônico mono-terc-butila de acordo com o método usado para a síntese do composto PR4. O resultante foi usado para a próxima etapa sem outra purificação.

[Exemplo 925]

Composto EZ4-1

Éster de terc-butil de ácido 6-ciano-2-[1-(6-metóxi-piridin-2-il)-1-metil-etil]-1H-indol-3-carboxílico



De acordo com o método que é usado para a preparação de composto PR5-1, o composto do título foi sintetizado de éster de terc-butil de ácido 4-(6-metóxi-piridin-2-il)-4-metil-3-oxo-pentanoico e 4-cloro-3-nitrobenzonitrila

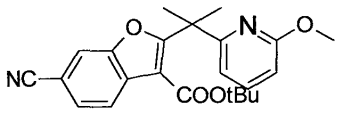
LCMS: m/z 392 $[M+H]^+$

[Exemplo 926]

Composto EZ4-2

Éster de terc-butil de ácido 6-ciano-2-[1-(6-metóxi-piridin-2-il)-1-

metil-etil]-benzofuran-3-carboxílico



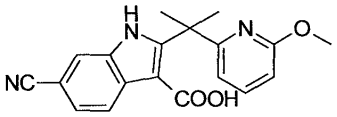
De acordo com o método que é usado para a preparação do composto FR1, o composto do título foi sintetizado de éster de terc-butil de ácido 4-(6-metóxi-piridin-2-il)-4-metil-3-oxo-pentanoico e 4-cloro-3-nitrobenzonitrila.

LCMS: m/z 393 $[M+H]^+$

[Exemplo 927]

Composto EZ5-1

Ácido 6-ciano-2-[1-(6-metóxi-piridin-2-il)-1-metil-etil]-1H-indol-3-carboxílico



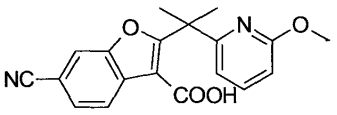
De acordo com o método que é usado para a preparação de composto PR7, o composto do título foi sintetizado de éster de terc-butil de ácido 6-ciano-2-[1-(6-metóxi-piridin-2-il)-1-metil-etil]-1H-indol-3-carboxílico.

LCMS: m/z 336 $[M+H]^+$

[Exemplo 928]

Composto EZ5-2

Ácido 6-ciano-2-[1-(6-metóxi-piridin-2-il)-1-metil-etil]-benzofuran-3-carboxílico



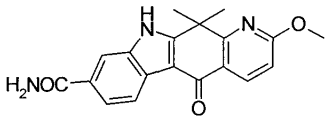
De acordo com o método que é usado para a preparação do composto PR7, o composto do título foi sintetizado de éster de terc-butil de ácido 6-ciano-2-[1-(6-metóxi-piridin-2-il)-1-metil-etil]-benzofuran-3-carboxílico.

LCMS: m/z 337 $[M+H]^+$

[Exemplo 929]

Composto EZ6-1

Amida de ácido 2-metóxi-11,11-dimetil-5-oxo-10,11-di-hidro-5H-pirido[2,3-b]carbazol-8-carboxílico



De acordo com o método que é usado para a preparação de composto AZ7-1, o composto do título foi sintetizado de ácido 6-ciano-2-[1-(6-metóxi-piridin-2-il)-1-metil-etil]-1H-indol-3-carboxílico.

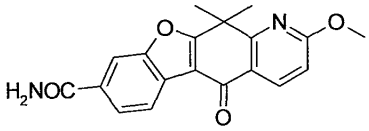
LCMS: m/z 336 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,98 min (condição de análise S)

[Exemplo 930]

Composto EZ6-2

Amida de ácido 2-metóxi-11,11-dimetil-5-oxo-5,11-di-hidro-benzo[4,5]furo[3,2-g]quinoline-8-carboxílico



De acordo com o método que é usado para a preparação do composto AZ7-1, o composto do título foi sintetizado de ácido 6- ciano-2-[1-(6-metóxi-piridin-2-il)-1-metil-etil]-benzofuran-3-carboxílico.

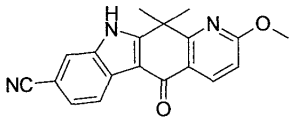
LCMS: m/z 337 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,38 min (condição de análise S)

[Exemplo 931]

Composto EZ7-1

2-Metóxi-11,11-dimetil-5-oxo-10,11-di-hidro-5H-pirido[2,3-b]carbazol-8-carbonitrila



De acordo com o método que é usado para a preparação de composto AZ7-2, o composto do título foi sintetizado de amida de ácido 2-metóxi-11,11-dimetil-5-oxo-10,11-di-hidro-5H-pirido[2,3-b]carbazol-8-carboxílico.

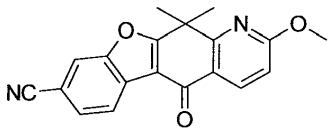
LCMS: m/z 318 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,60 min (condição de análise S)

[Exemplo 932]

Composto EZ7-2

2-Metóxi-11,11-dimetil-5-oxo-5,11-di-hidro-benzo[4,5]furo[3,2-g]quinoline-8-carbonitrila



De acordo com o método que é usado para a preparação do composto AZ7-2, o composto do título foi sintetizado de amida de ácido 2-metóxi-11,11-dimetil-5-oxo-5,11-di-hidro-benzo[4,5]furo[3,2-g]quinoline-8-carboxílico.

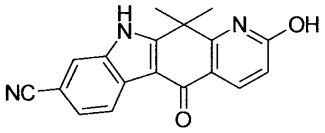
LCMS: m/z 319 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,18 min (condição de análise S)

[Exemplo 933]

Composto EZ8-1

2-Hidróxi-11,11-dimetil-5-oxo-10,11-di-hidro-5H-pirido[2,3-b]carbazol-8-carbonitrila



De acordo com o método que é usado para a preparação do composto A5,2-metóxi-11,11-dimetil-5-oxo-10,11-di-hidro-5H-pirido[2,3-b]carbazol-8-carbonitrila foi desmetilada para sintetizar o composto do título.

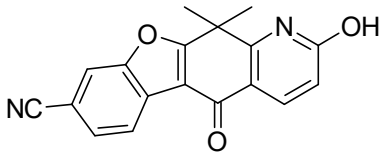
LCMS: m/z 304 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,70 min (condição de análise U)

[Exemplo 934]

Composto EZ8-2

2-Hidróxi-11,11-dimetil-5-oxo-5,11-di-hidro-benzo[4,5]furo[3,2-g]quinoline-8-carbonitrila



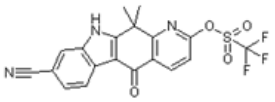
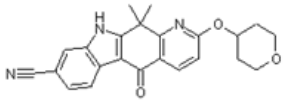
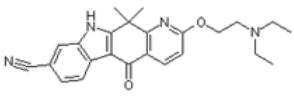
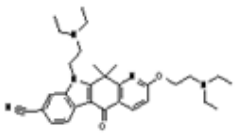
De acordo com o método que é usado para a preparação do composto A5, 2-metóxi-11,11-dimetil-5-oxo-5,11-di-hidro-benzo[4,5]furo[3,2-g]quinoline-8-carbonitrila foi desmetilada para sintetizar o composto do título.

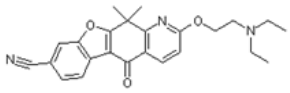
LCMS: m/z 305 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,17 min (condição de análise U)

Os compostos descritos na seguinte tabela 16 foram sintetizados de 2-hidróxi-11,11-dimetil-5-oxo-10,11-di-hidro-5H-pirido[2,3-b]carbazol-8-carbonitrila ou de 2-hidróxi-11,11-dimetil-5-oxo-5,11-di-hidro-benzo[4,5]furo[3,2-g]quinoline-8-carbonitrila de acordo com o método descrito na tabela.

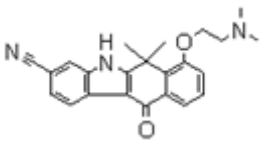
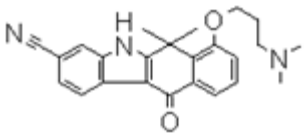
Tabela 16

Exemplo n	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z	Método
935	EZ9-1		Éster de 8-ciano-11,11-dimetil-5-oxo-10,11-di-hidro-5H-pirido[2,3-b]carbazol-2-ila de ácido trifluoro-metanossulfônico	U	2,93	436	B 1
936	EZ9-2		11,11-dimetil-5-oxo-2-(tetra-hidro-piran-4-ilóxi)-10,11-di-hidro-5H-pirido[2,3-b]carbazol-8-carbonitrila	U	257	388	A7-1
937	EZ9-3		2-(2-dietilamino-etóxi)-11,11-dimetil-5-oxo-10,11-di-hidro-5H-pirido[2,3-b]carbazol-8-carbonitrila	Y	1,63	403	A7-17
938	EZ9-4		2-(2-dietilamino-etóxi)-10-(2-dietilamino-etil)-11,11-dimetil-5-oxo-10,11-di-hidro-5H-pirido[2,3-b]carbazol-8-carbonitrila	Y	1,82	502	A7-17

Exemplo n	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z	Método
939	EZ9–5		2-(2-dietilamino-etóxi)-11,11-dimetil-5-oxo-5,11-di-hidro-benzo[4,5]-furo[3,2-g]quinolina-8-carbonitrila	Y	1,77	404	A7-17

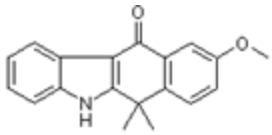
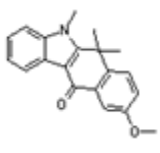
Os compostos descritos na seguinte tabela 17 foram sintetizados do composto W3 e haleto correspondente por alquilação do grupo hidroxila de acordo com o método que é usado para a síntese do composto A7-17.

Tabela 17

Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	**m/z**
940	W4-3		7-(2-dimetilamino-etóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila	I	0,96	374,0
941	W4-4		7-(3-dimetilamino-propóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila	I	0,92	388,0

Os compostos descritos na seguinte tabela 18 foram sintetizados de acordo com o método mostrado abaixo. Especificamente, o composto GT1-1 foi preparado do composto J2 e fenil-hidrazina de acordo com o método que é usado para a síntese de composto A3 e o composto A4. Subsequentemente, de acordo com a metilação realizada da mesma maneira que o composto A10-1, o composto GT1-2 foi preparado.

Tabela 18

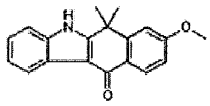
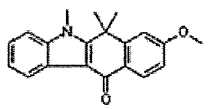
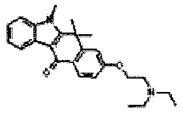
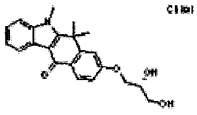
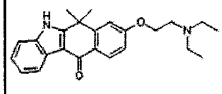
Exemplo n	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z	Método
942	GT1-1		9-metóxi-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona	A	2,36	292,0	A3 A4
943	GT1-2		9-metóxi-5,6,6-trimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona	A	2,53	306,0	A1 0-1

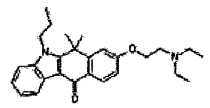
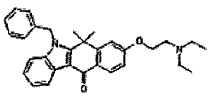
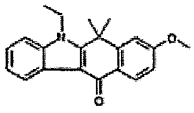
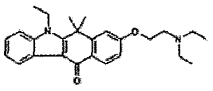
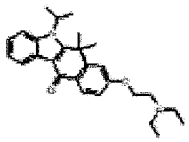
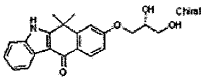
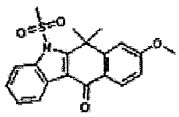
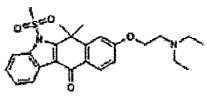
Os compostos descritos na seguinte tabela 19 foram sintetizados de acordo com o método mostrado abaixo. Especificamente, o composto GT2-1 foi preparado do o composto A2 e fenil-hidrazina de acordo com o método que é usado para a síntese do composto A3 e o composto A4.

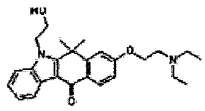
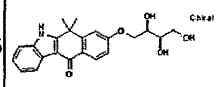
Subsequentemente, por realização de alquilação da mesma maneira que o composto A10-1, o composto GT2-2 e o composto GT2-8 foram preparados.

Para obter os compostos da tabela, conversão química do composto GT2-1 ou do 5-alquilato do composto GT2-1 foi obtida por utilização, em combinação, das modificações de grupo funcional (por exemplo, desmetilação de acordo com o método usado para a preparação do composto A6 e introdução subsequente de um grupo funcional, etc.) como explicado anteriormente e descrito na tabela.

Tabela 19

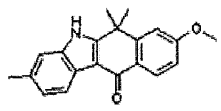
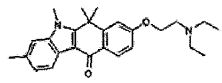
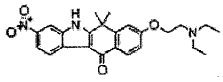
Exemplo nº	Composto nº	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z	Método
944	GT2-1		8-Metóxi-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona	A	2,30	292,0	A3 A4
945	GT2-2		8-Metóxi-5,6,6-trimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona	A	2,55	306,0	A10-1
946	GT2-3		8-(2-dietilamino-etóxi)-5,6,6-trimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona	A	1,90	391,0	A6 A7-17 Al 0-1
947	GT2-4		8-((R)-2,3-di-hidróxi-propóxi-)5,6,6-trimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona	A	1,90	366,0	A6 A7-17 Al 0-1
948	GT2-5		8-(2-dietilamino-etóxi)-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona	F	1,93	377,3	A6 A7-17

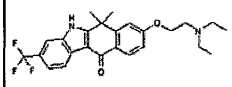
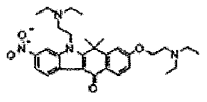
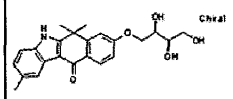
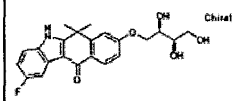
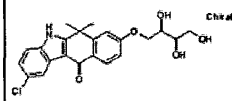
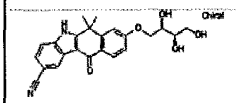
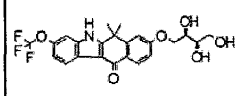
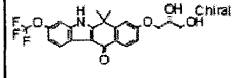
Exemplo nº	Composto nº	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z	Método
949	GT2-6		8-(2-dietilamino-etóxi)-6,6-dimetil-5-propil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona	A	209	4190	A6 A7-17 AI 0-1
950	GT2-7		5-benzil-8-(2-dietilamino-etóxi)-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona	B	4,83	467,3	A6 A7-17 AI 0-1
951	GT2-8		5-etil-8-metóxi-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona	F	2,94	320,0	AI 0-1
952	GT2-9		8-(2-dietilamino-etóxi)-5-etil-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona	F	2,16	405,0	A6 A7-17 AI 0-1
953	GT2-10		8-(2-dietilamino-etóxi)-5-isopropil-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona	A	2,02	419,0	A6 A7-17 AI 0-1
954	GT2-11		8-((R)-2,3-di-hidróxi-propóxi-)-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona	C	2,17	352,2	A6 A7 A7-14-2
955	GT2-12		5-metanossulfonil-8-metóxi-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona	C	2,87	370,1	A9-1
956	GT2-13		8-(2-dietilamino-etóxi)-5-metanossulfonil-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona	F	2,20	455,1	A6 A7-17 A9-1

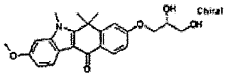
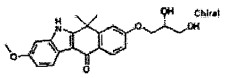
Exemplo nº	Composto nº	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z	Método
957	GT2-14		8-(2-dietilamino-etóxi)-5-(2-hidróxi-etil)-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona	H	3,73	421,0	A6 A7-17 Al 0-1
958	GT2-15		6,6dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona	H	3,73	382,4	A7-1 A7-14-2

Os compostos descritos na seguinte tabela 20 foram sintetizados de acordo com o método mostrado abaixo. Especificamente, por utilização do composto A2 e fenil-hidrazina tendo um grupo substituinte correspondente, 2 (ou 3)-substituído-8-metóxi-6,6-dimetil-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-11-ona foi preparado de acordo com o método que é usado para a síntese do composto A3 e do composto A4. Subsequentemente, para obter os compostos da tabela, conversão química dos compostos abaixo foi obtido por utilização de em combinação as modificações de grupo funcional como explicado anteriormente e descrito na tabela.

Tabela 20

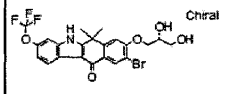
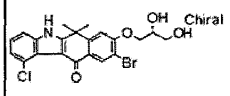
Exemplo nº	Composto nº	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z	Método
959	GT3-1		8-metóxi-3,6,6-trimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona	A	2,39	306,0	A3 A4
960	GT3-2		8-(2-dietilamino-etóxi)-3,5,6,6-tetrametil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona	A	1,97	405,0	A6 A7-17 A1 0-1
961	GT3-3		8-(2-dietilamino-etóxi)-6,6-dimetil-3-nitro-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona	B	3,86	422,2	A6 A7-17

Exemplo nº	Composto nº	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z	Método
962	GT3-4		8-(2-dietilamino-etóxi)-6,6-dimetil-3-trifluorometil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona	A	2,03	445,0	A6 A7-17
963	GT3-5		8-(2-dietilamino-etóxi)-5-(2-dietilamino-etil)6,6-dimetil-3-nitro-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona	F	1,74	521,3	A6 A7-17 A1 0-1
964	GT3-6		2,6,6-trimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona	F	2,03	396,0	A6 A7-17 A7-14-2
965	GT3-7		fluoro-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona	F	199	4000	A6 A7-17 A7-14-2
966	GT3-8		2-cloro-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona	F	2,14	416,0	A6 A7-17 A7-14-2
967	GT3-9		6,6-dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-11-ona	F	1,90	407,4	A6 A7-17 A7-14-2
968	GT3-10		6,6-dimetil-3-trifluorometóxi-8-((2R,3R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-5,6-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-11-ona	F	2,31	466,4	A6 A7 A7-A7-14-2
969	GT3-11		8-((R)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-6,6-dimetil-3-trifluorometóxi-5,6-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-11-ona	F	243	436,4	A6 A7-17 A7-14-2

Exemplo nº	Composto nº	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z	Método
970	GT3-12		8-((R)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-3-metóxi-5,6,6-trimetil-5,6-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-11-ona	B	3,79	396,5	A6 A7-17 AI 0-1 A7-14-2
971	GT3-13		8-((R)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-3-metóxi-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-11-ona	B	3,40	382,4	A6 A7-17 A7-14-2

Os compostos descritos na seguinte tabela 21 foram sintetizados de acordo com o método mostrado abaixo. Especificamente, por utilização do composto E1 e fenil-hidrazina tendo um grupo substituinte correspondente, 9-bromo-1-cloro-8-metóxi-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona ou 9-bromo-8-metóxi-6,6-dimetil-3-trifluorometóxi-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona foi preparado de acordo com o método usado para a síntese do composto A3 e do composto A4. Subsequentemente, para obter os compostos da tabela, conversão química dos compostos abaixo foi obtida por utilização, em combinação, as modificações de grupo funcional como explicado anteriormente e descrito na tabela.

Tabela 21

Exemplo nº	Composto nº	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z	Método
972	GT4-1		9-bromo-8-((R)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-6,6-dimetil-3-trifluorometóxi-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona	C	2,68	514,0	A6 A7-17 A7-14-2
973	GT4-2		9-bromo-1-cloro-8-((R)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona	C	2,50	464,0	A6 A7-17 A7-14-2

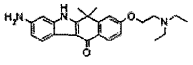
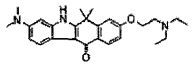
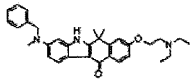
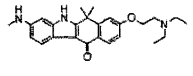
Os compostos descritos nas seguintes tabelas 22-23 foram sintetizados de acordo com o método mostrado abaixo. Especificamente, redução catalítica do composto GT3-3 foi realizada de acordo com o método usado para a preparação do composto D2 para preparar o composto GT5-1.

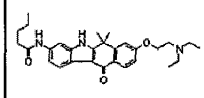
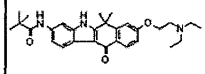
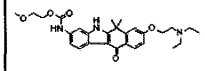
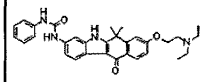
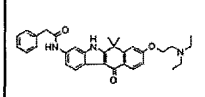
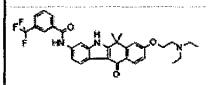
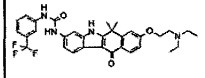
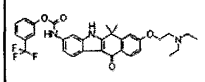
Alquilação redutiva do composto GT5-1 foi realizada de acordo com o método usado para a preparação do composto B3-32 para a introdução de um grupo metila ou um grupo benzila (composto GT5-2, composto GT5-3).

Redução catalítica do composto GT5-3 foi realizada de acordo com o método usado para a preparação do composto D2, e em seguida processada para preparar o composto GT5-4.

Os derivados de amino resultante do composto GT5-1 a 4 foram reagidos com cloreto de acila correspondente, isocinato, ou cloroformato de acordo com o método usado para a preparação do composto A9-1 para obter os compostos da tabela.

Tabela 22

Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z	Método
974	GT5-1		3-amino-8-(2-dietilamino-etóxi)-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona	A	1,15	392,3	D2
975	GT5-2		8-(2-dietilamino-etóxi)-3-dimetilamino-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona	A	1,18	420,2	B3-32
976	GT5-3		3-(benzil-metil-amino)-8-(2-dietilamino-etóxi)-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona	B	3,05	496,4	B3-32
977	GT5-4		8-(2-dietilamino-etóxi)-6,6-dimetil-3-metilamino-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona	B	2,46	406,3	B3-32 D2

Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z	Método
978	GT5-5		Ácido pentanoico [8-(2-dietilamino-etóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]amida	C	2,52	476.s	A9-1
979	GT5-6		N-[8-(2-dietilamino-etóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-2,2dimetil-propionamida	A	1,74	476,4	A9-1
980	GT5-7		[8-(2-dietilamino-etóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-carbânico	A	1,55	494,3	A9-1
981	GT5-8		1-[8-(2-dietilamino-etóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-3-fenil-acetamida	D	3,79	511,9	A9-1
982	GT5-9		N-[8-(2-dietilamino-etóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-2-fenil-acetamida	B	3,81	510,4	A9-1
983	GT5-10		N-[8-(2-dietilamino-etóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-3-trifluorometil-benzamida	B	4,47	564,4	A9-1
984	GT5-11		1-[8-(2-dietilamino-etóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea	B	4,55	579,4	A9-1
985	GT5-12		[8-(2-dietilamino-etóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-carbânico	H	5,17	580,1	A9-1

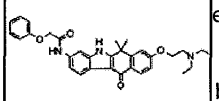
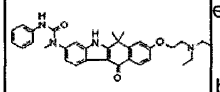
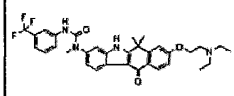
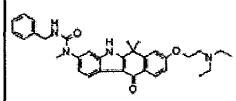
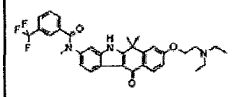
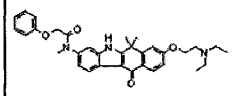
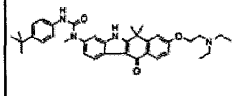
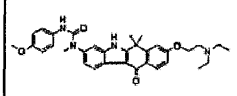
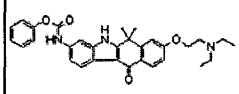
Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z	Método
986	GT5-13		N-[8-(2-dietilamino-etóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-2-fenóxi-acetamida	C	2,57	526,1	A9-1
987	GT5-14		1-[8-(2-dietilamino-etóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-1-metil-3-fenil-urea	B	3,83	525,6	A9-1

Tabela 23

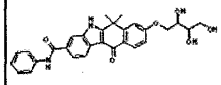
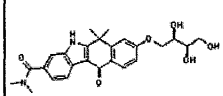
Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z	Método
988	GTS-15		1-[8-(2-dietilamino-etóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-1-metil-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea	B	4,58	593,4	A9-1
989	GT5-16		3-benzil-1-[8-(2-dietilamino-etóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-1-metil-urea	B	3,81	539,4	A9-1
990	GT5-17		*N*-[8-(2-dietilamino-etóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-*N*-metil-3-trifluorometil-benzamida	B	4,15	578,3	A9-1
991	GT5-18		*N*-[8-(2-dietilamino-etóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-*N*-metil-2-fenóxi-acetamida	C	2,62	540,4	A9-1
992	GT5-19		3-(4-terc-butil-fenil)-1-[8-(2-dietilamino-etóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-1-metil-urea	F	2,45	581,6	A9-1

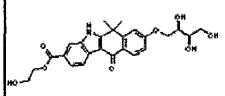
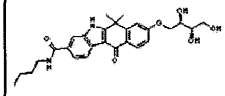
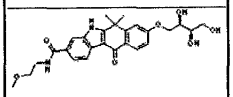
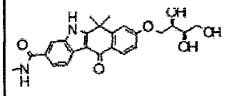
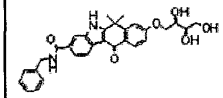
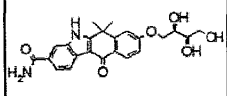
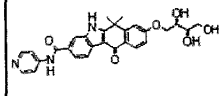
Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z	Método
993	GT5-20		1-[8-(2-dietilamino-etóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-3-il]-3-(4-metóxi-fenil)-1-metil-urea	B	3,77	555,4	A9-1
994	GT5-21		éster de fenil de ácido [8-(2-dietilamino-etóxi)6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-il]-carbânico	A	1,89	512,2	A9-1

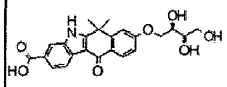
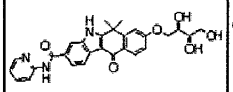
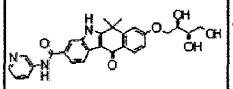
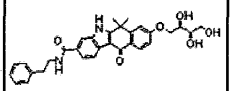
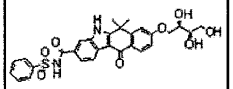
Os compostos descritos na seguinte tabela 24 foram sintetizados de acordo com o método mostrado abaixo. Especificamente, tendo o composto T22-1 como um material de partida, ácido 8-[(4R,5R)-5-(terc-butil-dimetilsilaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metóxi]-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-11-oxo-benzo[b]carbazol-3-carboxílico foi preparado de acordo com o método que é usado para a preparação do composto B2-28.

O ácido carboxílico resultante foi submetido à condensação por desidratação com correspondente amina, álcool, de acordo com o método que é usado para a preparação do composto A9-10. Subsequentemente, desproteção foi realizada de acordo com o método usado para a preparação do composto T22-1-1 e do composto T22-1-2 para obter os compostos descritos na tabela.

Tabela 24

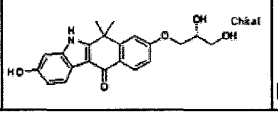
Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z	Método
995	GTS-1		Ácido 6,6-dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-fenilamida de 6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carboxílico	A	1,79	501,0	A9-10
996	GT6-2		dimetilamida de Ácido 6,6-dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carboxílico	D	1,33	453,0	A9-10

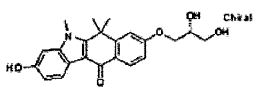
Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z	Método
997	GT6-3		2 hidróxi-etil éster de Ácido 6,6-dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carboxílico	A	1,40	470,0	A9-10
998	GT6-4		butilamida de Ácido 6,6-dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carboxílico	D	1,55	481,0	A9-10
999	GT6-5		(2-metóxi-etil) amida de Ácido 6,6-dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carboxílico	D	1,30	403,0	A9-10
1000	GT6-6		metilamida de Ácido 6,6-dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carboxílico	D	1,24	439,0	A9-10
1001	GT6-7		benzilamida de Ácido 6,6-dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carboxílico	D	1,5s	515,0	A9-10
1002	GT6-8		amida de Ácido 6,6-dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carboxílico	D	1,1s	425,0	A9-10
1003	GT6-9		piridin-4-ilamida de Ácido 6,6-dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carboxílico	D	1,40	502,0	A9-10

Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z	Método
1004	GT6-10		Ácido 6,6-dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carboxílico	D	1,01	426,0	B2-28
1005	GT6-11		piridin-2-ilamida de Ácido 6,6-dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carboxílico	D	1,52	502,0	A9-10
1006	GT6-12		piridin-3-ilamida de Ácido 6,6-dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carboxílico	D	1,34	502,0	A9-10
1007	GT6-13		fenitil-amida de Ácido 6,6-dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carboxílico	D	1,67	529,0	A9-10
1008	GT6-14		Ácido N-[6,6-dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carboxílico]-benzenossulfonamida	D	1,23	565,0	A9-10

Para os compostos descritos na seguinte tabela 25, um grupo hidroxila foi introduzido do composto T17-3 de acordo com o método descrito em JACS 2006, Vol. 128, página 10964. Subsequentemente, desproteção foi realizada de acordo com o método usado para o composto A7-14-2 e o composto T22-2 para obter os compostos mostrados acima.

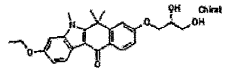
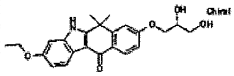
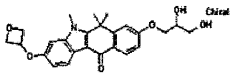
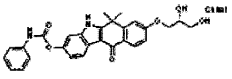
Tabela 25

Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z
1009	GT7-1		8-((R)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-3-hidróxi-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona	B	2,59	368,4

Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z
1010	GT7-2		8-((R)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-3-hidróxi-5,6,6-trimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona	C	1,90	382,4

Os compostos descritos na seguinte tabela 26 foram preparados por alquilação de acordo com o método usado para a preparação do composto A7-1 do composto GT7-1 ou do composto GT7-2, ou por carbamação de acordo com o método usado para a preparação de A9-1.

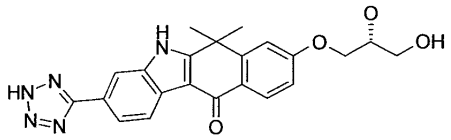
Tabela 26

Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z	Método
1011	GTB-1		8-((R)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-3-etóxi-5,6,6-trimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona	C	2,43	410,5	A7-1
1012	GTB-2		8-((R)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-3-etóxi-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona	C	2,30	396,5	A7-1
1013	GTB-3		8-((R)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-5,6,6-trimetil-3-(oxetan-3-ilóxi)-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona	B	1,72	438,5	A7-1
1014	GTB-4		Éster de 8-((R)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-ila de ácido fenil-carbâmico	B	4,23	487,0	A9-1

[Exemplo 1015]

Composto GT9-1

8-((R)-2,3-Di-hidróxi-propóxi)-6,6-dimetil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



8-((S)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila (20,0 mg, 0,048 mmol), cloreto de amônio (1,28 mg, 0,024 mmol) e NaN_3 (6,24 mg, 0,096 mmol) foram dissolvidos em DMF, e uma mistura foi agitada a 120°C durante 14 horas. NaN_3 (6,24 mg, 0,096 mmol) foi também adicionado à mistura, que foi em seguida agitado a 120°C durante 30 horas. A solução reacional foi adicionada com solução aquosa a 1 N de ácido clorídrico e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e concentrada sob pressão reduzida. O sólido resultante obtido após concentração foi lavado com hexano : acetato de etila = 1 : 1 para obter 8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ila metóxi)-6,6-dimetil-3-(2H-tetrazol-5-il)-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona como um sólido branco.

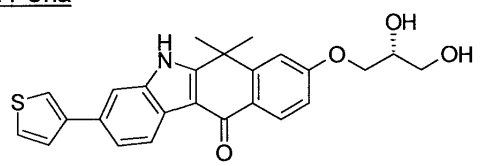
O produto foi suspenso em MeOH (1,0 ml), adicionado com solução aquosa a 1 N de ácido clorídrico, e em seguida agitado a 60°C durante 1 h e 30 minutos. Após resfriar para temperatura ambiente, a solução reacional foi concentrada sob pressão reduzida, e o sólido resultante foi lavado com DCM para obter o composto do título como um sólido amarelo pálido (13,4 mg,66,3%).

LCMS: m/z 420 $[M+H]^+$

[Exemplo 1016]

Composto GT9-2

<u>8-((R)-2,3-Di-hidróxi-propóxi)-6,6-dimetil-3-thiophen-3-il-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona</u>



3-Bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ila metóxi)-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona (20,0 mg, 0,043 mmol), ácido tiofeno-3-borônico (10,9 mg, 0,085 mmol), K_3PO_4 (40 mg) e Pd $(PPh_3)_4$ (9,9 mg,

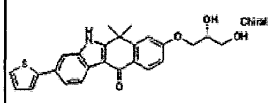
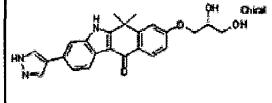
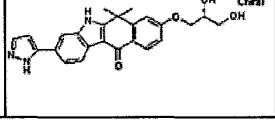
0,0086 mmol) foram dissolvidos em DMA(0,8 ml) e água (0,2 ml), e agitados a 140°C durante 10 min sob irradiação de microondas. A solução reacional foi diluída com acetato de etila e lavada com salmoura saturada. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida, e os resíduos resultantes foram purificados por cromatografia de coluna (hexano / acetato de etila) para obter 8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metóxi)-6,6-dimetil-3-thiphen-3-il-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona.

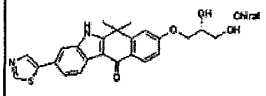
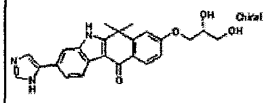
Este produto foi suspenso em MeOH (1,0 ml), adicionado com ácido clorídrico a 1 N, e em seguida agitado a 60°C durante 1 h e 30 minutos. A solução reacional foi concentrada sob pressão reduzida, e o sólido resultante foi lavado com DCM para obter o composto do título como um sólido amarelo (12,6 mg,67,1%).

LCMS: m/z 434 $[M+H]^+$

Usando a combinação do composto T18-1 e ácido borônico correspondente ou a combinação de (S)-8-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metóxi)-6,6-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5H-benzo[b]carbazol-11(6H)-ona e brometo correspondente, a reação foi realizada da mesma maneira que o composto GT9-2 para obter os compostos da seguinte tabela 27.

Tabela 27

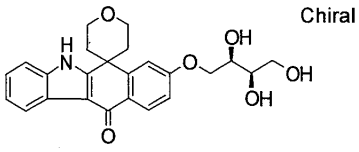
Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z
1017	GT9-3		8-((R)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-6,6-dimetil-3-tiofen-2-il-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona	B	4,59	434,0
1018	GT9-4		8-((R)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-6,6-dimetil-3-(1H-pirazol-4-il)-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona	B	4,04	418,0
1019	GT9-5		8-((R)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-6,6-dimetil-3-(2H-pirazol-3-il)-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona	A	1,51	418,0

Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z
1020	GT9-6		8-((R)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-6,6-dimetil-3-tiazol-5-il-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona	F	1,97	435,0
1021	GT9-7		8-((R)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-3-(3H-imidazol-4-il)-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona	H	2,91	418,0

[Exemplo 1022]

Composto GT10-1

8-((2R,3R)-2,3,4-Trihidroxibutóxi)-2',3',5',6'-tetra-hidrospiro[benzo[b]carbazol-6,4'-piran]-11(5H)-ona



A preparação foi realizada da mesma maneira que o composto N6-1-2.

LCMS: m/z 434 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,56 min (condição de análise A)

Os compostos descritos na seguinte tabela 28- foram sintetizados de acordo com o método mostrado abaixo. Especificamente, por utilização do método para a preparação do composto Z10, Z11, Z12 e Z13,8-hidróxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona foi preparado do composto A2 e bromofenol. Ao composto resultante, uma cadeia lateral ou um equivalente sintético da mesma foi introduzido de acordo com a reação Mitsunobu que é usada para a preparação do composto A7-1 ou do método que é usado para A7-17, etc. Após isso, se necessário, a modificação do grupo funcional tal como desproteção, etc. foi realizada para preparar os compostos listados abaixo.

Tabela 28

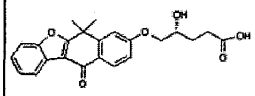
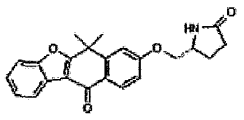
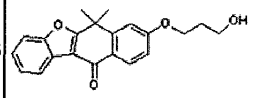
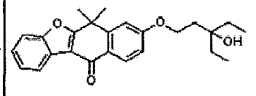
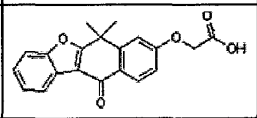
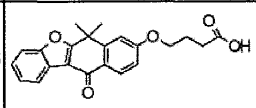
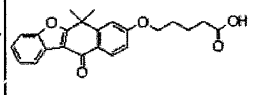
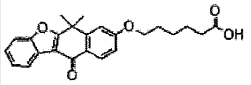
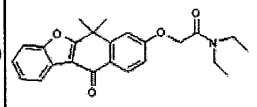
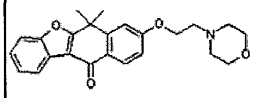
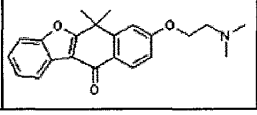
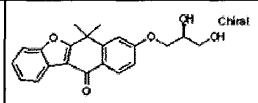
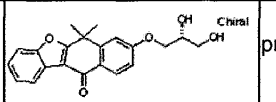
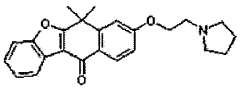
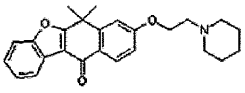
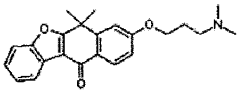
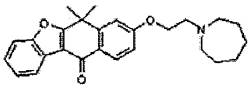
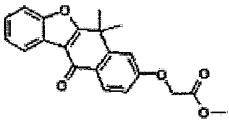
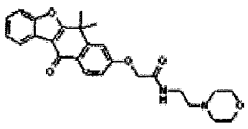
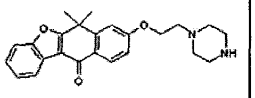
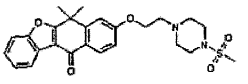
Exemplo nº	Composto nº	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z
1023	GT11-1		Ácido (R)-5-(6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-ilóxi)-4-hidróxi-tentanoico	H	5,37	395,0
1024	GT11-2		(R)-5-(6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-iloximetil)-pirrolidin-2-ona	H	5,50	376,0
1025	GT11-3		8-(3-hidróxi-propóxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	H	5,97	337,0
1026	GT11-4		8-(3-etil-3-hidróxi-pentilóxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	H	9,29	393,0
1027	GT11-5		Ácido (6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-ilóxi)-acético	H	5,65	336,0
1028	GT11-6		Ácido 4-(6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-ilóxi)-butírico	H	6,15	365,0
1029	GT11-7		Ácido 5-(6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-ilóxi)-pentanoico	H	6,44	379,0
1030	GT11-8		Ácido 6-(6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-ilóxi)-hexanoico	H	6,77	393,0
1031	GT11-9		2-(6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-ilóxi)-*N,N*-dietil-acetamida	H	6,39	392,0
1032	GT11-10		6,6-dimetil-8-(2-morfolin-4-il-etóxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	H	4,45	392,0
1033	GT11-11		8-(2-dimetilamino-etóxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	H	4,59	350,0

Tabela 29

Exemplo nº	Composto nº	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z
1034	GT11-12		8-((S)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-6,6-dimetil-6*H*-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	2,40	353,0
1035	GT11-13		8-((S)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-6,6-dimetil-6*H*-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	H	5,07	353,0
1036	GT11-14		6,6-dimetil-8-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	C	3,03	375,9
1037	GT11-15		6,6-dimetil-8-(2-piperidin-1-il-etóxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	C	3,15	389,9
1038	GT11-16		8-(3-dimetilamino-propóxi)-6,6-dimetil-6*H*-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	C	3,30	364,2
1039	GT11-17		8-(2-azepan-1-il-etóxi)-6,6-dimetil-6*H*-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	2,35	404,3
1040	GT11-18		Éster de metil de ácido acético (6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-ilóx)-acético	D	2,38	351,0
1041	GT11-19		2-(6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-ilóx)-N-(2-morfolin+4-il-etil)-acetamida	D	2,03	450,0
1042	GT11-20		6,6-dimetil-8-(2-piperidin-1-il-etóxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	C	2,81	391,2
1043	GT11-21		8-[2-(4-metanossulfonil-piperazin-1-il)-etóxi]-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	2,21	469,1

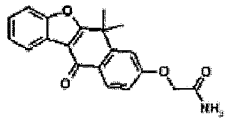
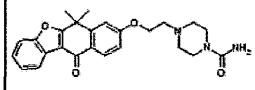
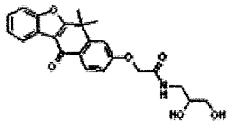
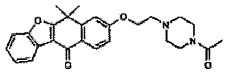
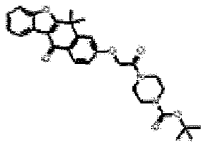
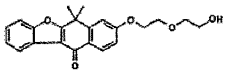
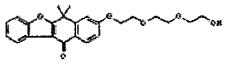
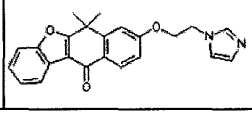
Exemplo nº	Composto nº	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z
1044	GT11-22		2-(6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-ilóx)-acetamida	D	1,95	336,0
1045	GT11-23		Amida de ácido 4-[2-(6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-ilóxi)-etil-piperazina-1-carboxílico	F	2,04	434,0
1046	GT11-24		N-(2,3-di-hidróxi-propil)-2-(6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-ilóxi)-acetamida	D	1,82	410,0

Tabela 30

Exemplo nº	Composto nº	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z
1047	GT11-25		8-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etóxi]-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	2,10	433,1
1048	GT11-26		Éster de terc-butil de ácido 4-[2-(6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-ilóxi)-acetil]-piperazina-1-carboxílico	D	2,53	505,0
1049	GT11-27		8-[2-(2-hidróxi-etóxi)-etóxi]-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	H	5,62	367,0
1050	GT11-28		8-{2-[2-(2-hidróxi-etóxi)-etóxi]-etóxi}-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	H	5,64	411,0
1051	GT11-29		8-(2-imidazol-1-il-etóxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	2,05	373,1

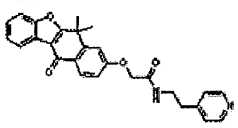
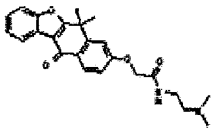
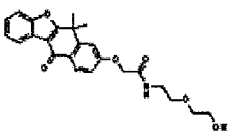
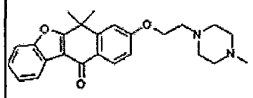
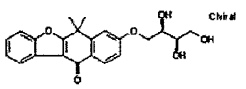
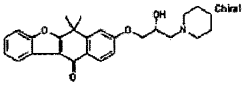
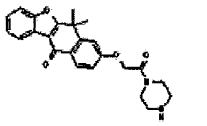
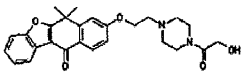
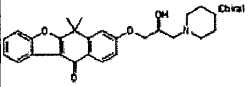
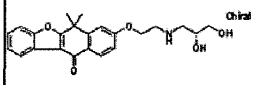
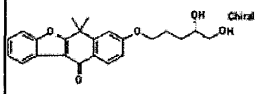
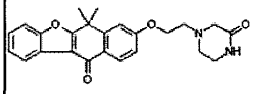
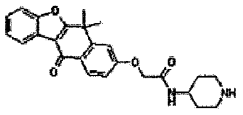
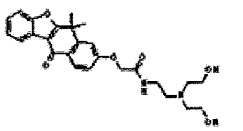
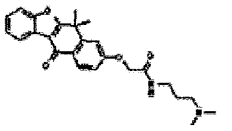
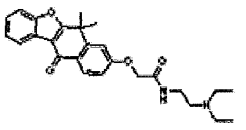
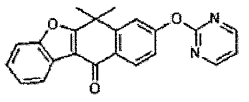
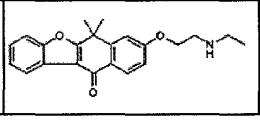
Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z
1052	GT11-30		2-(6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-ilóx)-*N*-(2-piridin-4-etil)-acetamida	D	2,10	441,0
1053	GT11 - 31		N-(2-dimetilamino-etil)-2-(6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-ilóxi)-acetamida	D	2,01	407,0
1054	GT11-32		2-(6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-ilóx)-*N*-[2-(2-hidróxi-etóxi)-etil]-acetamida	D	1,88	424,0
1055	GT11-33		6,6-dimetil-8-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etóxi]-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	1,99	405,2
1056	GT11-34		6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	2,21	383,0
1057	GT11-35		8-((R)-2,-hidróxi-3-piperidin-1-il-propóxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	2,25	420,0
1058	GT11-36		6,6-dimetil-8-[2-(2-oxo-2-piperazin-1-il-etóxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	D	1,92	405,0
1059	GT11-37		8-{2-[4-(2-hidróxi-acetil)-piperazin-1-il]-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	2,06	449,1
1060	GT11-38		8-((S)-2-hidróxi-3-piperidin-1-il-propóxi)-6,6-dimetil-6*H*-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	2,24	420,0

Tabela 31

Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z
1061	GT11-39		8-[2-((R)-2,3-di-hidróxi-propilamino)-etóxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	H	4,18	396,0
1062	GT11-40		8-((S)-4,5-di-hidróxi-pentilóxi)-6,6-dimetil-6*H*-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	2,56	381,0
1063	GT11-41		4-[2-(6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-ilóxi)-etil]-piperazin-2-ona	F	2,06	405,0
1064	GT11-42		2-(6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-ilóxi)-*N*-piperidin-4-il-acetamida	D	1,92	419,0
1065	GT11-43		N-{2-[Bis-(2-hidróxi-etil)-amido]-etil}-2-(6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-ilóxi)-acetamida	D	1,83	467,0
1066	GT11-44		N-(3-dimetilamino-propil)-2-(6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-ilóxi)-acetamida	D	2,08	422,0
1067	GT11-45		N-(2-dimetilamino-etil)-2-(6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-ilóxi)-acetamida	D	2,10	436,0
1068	GT11-46		6,6-dimetil-8-(pirimidin-2-ilóxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	H	6,35	357,0
1069	GT11-47		8-(2-etilamino-etóxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	2,15	350,0

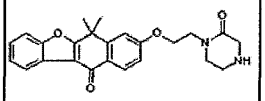
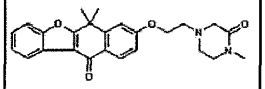
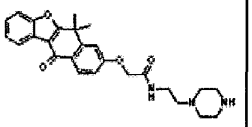
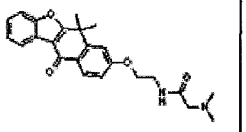
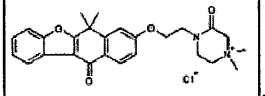
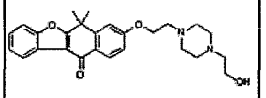
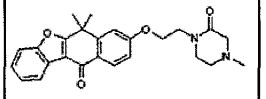
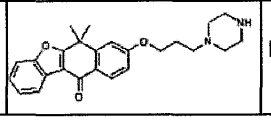
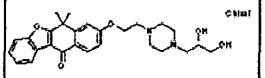
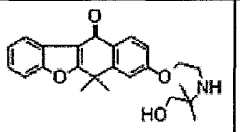
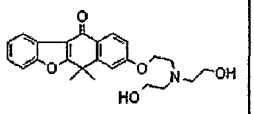
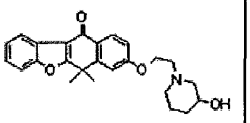
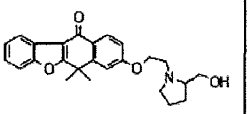
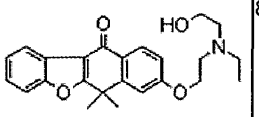
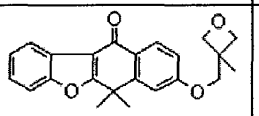
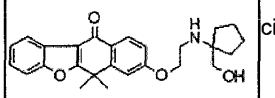
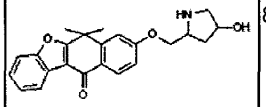
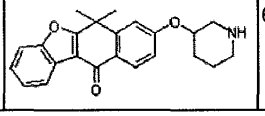
Exemplo nº	Composto nº	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z
1070	GT11-48		1-[2-(6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-ilóx)-etil-piperazin-2-ona	H	4,42	405,0
1071	GT11-49		4-[2-(6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-ilóx)-etil]-1-metil-piperazin-2-ona	H	4,33	419,0
1072	GT11-50		2-(6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-ilóx)-*N*-(2-piperazin-1-il-etil)-acetamida	A	3,99	448,0
1073	GT11-51		Cloreto de 4-[2-(6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-ilóx)-etil]-1,1-dimetil-3-oxo-piperazín-1-io	D	2,13	408,0
1074	GT11-52		Cloreto de 4-[2-(6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-ilóx)-etil]-1,1-dimetil-3-oxo-piperazin-1-ium	H	4,47	433,0

Tabela 32

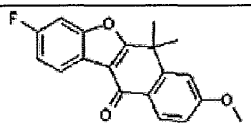
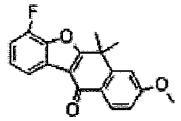
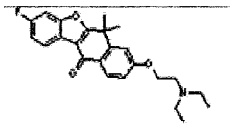
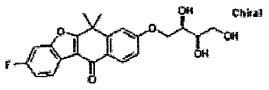
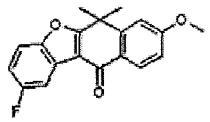
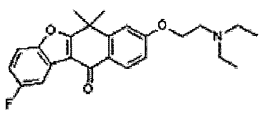
Exemplo nº	Composto nº	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z
1075	GT11-53		8-{2-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-il]-etóxi}-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	A	1,75	435,0
1076	GT11-54		1-[2-(6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-ilóx)-etil]-4-metil-piperazin-2-ona	B	4,09	419,0
1077	GT11-55		6,6-dimetil-8-(3-piperazin-1-il-propóxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	A	1,75	405,0

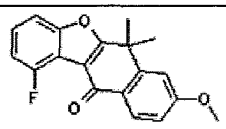
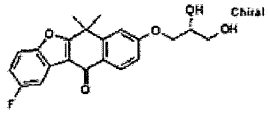
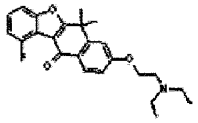
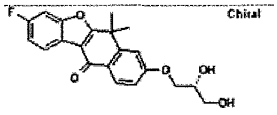
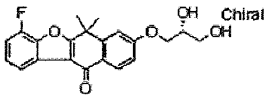
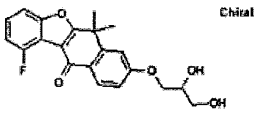
Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z
1078	GT11-56		8-{2-[4-((S)-2,3-di-hidróxi-propil)-piperazin-1-il]-etóxi}-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	A	1,72	465,0
1079	GT11-57		8-[2-(2-hidróxi-1,1-dimetil-etilamino)-etóxi]-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	C	2,57	394,0
1080	GT11-58		8-{2-[Bis-(2-hidróxi-etil)-amido]-etóxi}-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	C	2,77	410,0
1081	GT11-59		8-[2-(3-hidróxi-piperidin-1-il)-etóxi]-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	C	2,88	406,0
1082	GT11-60		8-[2-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-etóxi]-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	C	2,82	406,0
1083	GT11-61		8-{2-[etil-(2-hidróxi-etil)-amino]-etóxi}-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	C	2,85	394,0
1084	GT11-62		6,6-dimetil-8-(3-metil-oxetan-3-ilmetóxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	C	3,03	363,0
1085	GT11-63		8-[2-(1-hidroximetil-ciclopentilamino)-etóxi]-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	C	2,72	420,0
1086	GT11-64		8-(4-hidróxi-pirrolidin-2-ilmetóxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	Y	2,96	378,0
1087	GT11-65		6,6-dimetil-8-(piperidin-3-ilóxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	Y	3,03	362,0

Os compostos descritos na seguinte tabela 33 foram sintetizados de acordo com o método mostrado abaixo. Do composto A2 e 2-bromofenol

tendo um átomo de flúor na posição correspondente, 8-metóxi-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona tendo um átomo de flúor na posição correspondente (composto GT12-1, GT12-2, GT12-5 e GT12-7) foi preparado de acordo com o método usado para a preparação do composto Z10, Z11 e Z12. Além disso, desmetilação foi realizada de acordo com o método usado para a preparação do composto A6 para obter 8-hidróxi-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona que tem um átomo de flúor na posição correspondente. A seguir, de acordo com a reação Mitsunobu usada para a preparação do composto A7-1 ou do método de alquilação usada para a preparação do composto A7-17, uma cadeia lateral correspondente foi introduzida e, se necessário, modificação de grupo funcional tal como desproteção, etc. foi realizada para preparar os compostos listados abaixo.

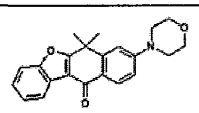
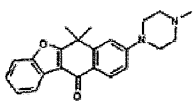
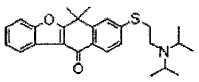
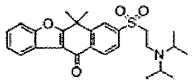
Tabela 33

Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z
1088	GT12-1		3-fluoro-8-metóxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	A	3,02	311,0
1089	GT12-2		4-fluoro-8-metóxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	A	3,00	311,0
1090	GT12-3		8-(2-dietilamino-etóxi)-3-fluoro-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	B	4,48	396,0
1091	GT12-4		3-fluoro-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidróxi-butóxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	H	4,91	401,4
1092	GT12-5		2-fluoro-8-metóxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	C	3,01	311,0
1093	GT12-6		8-(2-dietilamino-etóxi)-2-fluoro-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	C	2,09	395,0

Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z
1094	GT12-7		1-fluoro-8-metóxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	B	6,26	311,0
1095	GT12-8		8-((R)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-2-fluoro-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	C	2,22	371,0
1096	GT12-9		8-(2-dietilamino-etóxi)-1-fluoro-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	B	4,20	396,0
1097	GT12-10		8-((R)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-3-fluoro-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	B	4,82	371,0
1098	GT12-11		8-((R)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-4-fluoro-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	D	1,80	371,0
1099	GT12-12		8-((R)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-1-fluoro-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	D	1,85	371,0

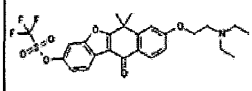
Os compostos descritos na seguinte tabela 34 foram sintetizados de acordo com o método mostrado abaixo. 8-Hidróxi-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona foi transformado em ácido éster de trifluorometanossulfônico de acordo com o método usado para a preparação do composto B1. Subsequentemente, por realização do método usado para a preparação do composto B2-1 ou composto B2-18, composto GT13-1, composto GT13-2 e do composto GT13-3 foram preparados. O composto GT13-3 foi oxidizado de acordo com o método usado para a preparação do composto B3-8 para preparar o composto 13-4.

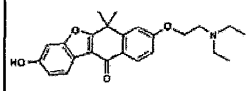
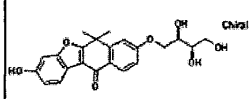
Tabela 34

Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z	Método
1100	GT13-1		6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	3,04	348,2	B1, B2-1
1101	GT13-2		6,6-dimetil-8-(4-metil-piperazin-1-il)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	2,13	361,3	B1, B2-1
1102	GT13-3		8-(2-di-isopropilamino-etilsulfanil)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	C	3,45	422,0	B1, B2-18
1103	Gt13-4		8-(2-di-isopropilamino-etanosulfonil)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	C	3,23	454,0	B3-8

Os compostos descritos na seguinte tabela 35 foram sintetizados de acordo com o método mostrado abaixo. Especificamente, uma cadeia lateral foi introduzida para o composto Z13 para preparar o composto GT13-5 de acordo com o método que é usado para a preparação do composto A7-17. Além disso, o composto GT13-5 ou éster de ácido trifluorometanossulfônico do composto Z14 foi hidrolisado para preparar o composto GT13-6 e o composto GT13-7 de acordo com o método usado para a preparação do composto T20.

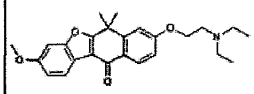
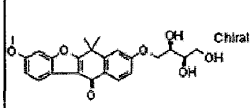
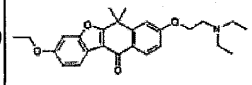
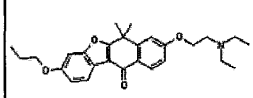
Tabela 35

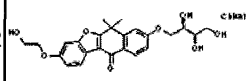
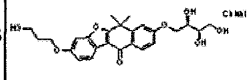
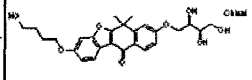
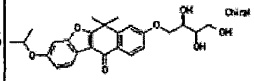
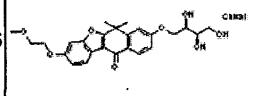
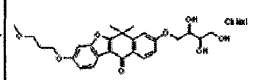
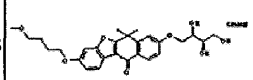
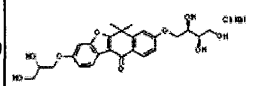
Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z	Método
1104	GT13-5		Éster de 8-(2-dietilamino-etóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-3-ila de ácido trifluoro-metanossulfônico	H	5,37	526,0	A7-17

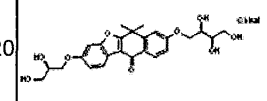
Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z	Método
1105	GT13-6		8-(2-dietilamino-etóxi)-3-hidróxido-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	B	3,40	394,0	T20
1106	GT13-7		3-Hidróxi-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	1,87	399,0	T20

Os compostos descritos na seguinte tabela 36 foram preparados submetendo o composto GT13-6 ou GT13-7 a reação Mitsunobu que é usada para a preparação do composto A7-1 para introduzir uma cadeia lateral correspondente ou um equivalente sintético. Após isso, realizando desproteção, se necessário, os compostos listados abaixo foram preparados.

Tabela 36

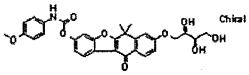
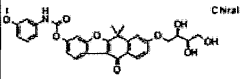
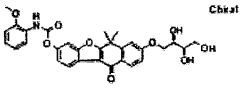
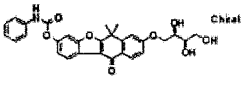
Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z	Método
1107	GT13-8		8-(2-dietilamino-etóxi)-3-metóxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	H	4,72	408,0	A7-1
1108	GT13-9		3-metóxi-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	B	4,23	413,2	A7-1
1109	GT13-10		8-(2-dietilamino-etóxi)-3-etóxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	H	5,10	422,0	A7-1
1110	GT13-11		8-(2-dietilamino-etóxi)-6,6-dimetil-3-propóxi-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	H	5,63	436,0	A7-1

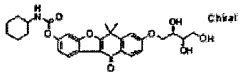
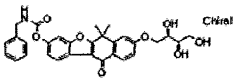
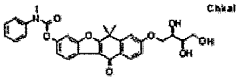
Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z	Método
1111	GT13-12		3-(2-hidróxi-etóxi)-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	1,83	443,0	A7-1
1112	GT13-13		3-(3-hidróxi-propóxi)-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	1,94	457,0	A7-1
1113	GT13-14		3-(4-hidróxi-butóxi)-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	201	471,0	A7-1
1114	GT13-15		3-(2-hidróxi-etóxi)-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	H	5,40	441,0	A7-1
1115	GT13-16		3-(2-metóxi-etóxi)-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	2,17	457,0	A7-1
1116	GT13-17		3-(3-metóxi-propóxi)-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	2,34	471,0	A7-1
1117	GT13-18		3-(4-metóxi-butóxi)-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	2,45	485,0	A7-1
1118	GT13-19		3-((S)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	1,69	473,0	A7-1 A7-14-1

Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z	Método
1119	GT13-20		3-((R)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	F	1,69	473,0	A7-1 A7-14-1

Os compostos descritos na seguinte tabela 37 foram preparados do composto GT13-7 de acordo com carbamação que é usada para a preparação do composto A9-1.

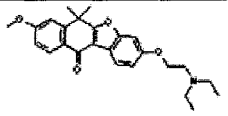
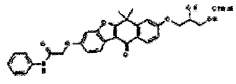
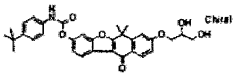
Tabela 37

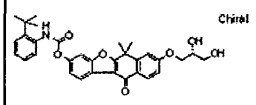
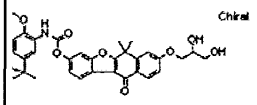
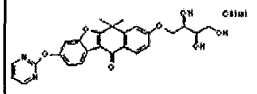
Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z	Método
1120	GT13-21		Éster de 6,6-dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-6,11-di-hidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-3-ila de ácido (4-metóxi-fenil)-carbâmico	B	4,34	548,2	A9-1
1121	GT13-22		Éster de 6,6-dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-6,11-di-hidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-3-ila de ácido (3-metóxi-fenil)-carbâmico	B	4,69	548,2	A9-1
1122	GT13-23		Éster de 6,6-dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-6,11-di-hidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-3-ila de ácido (2-metóxi-fenil)-carbâmico	B	4,99	548,3	A9-1
1123	GT13-24		Éster de 6,6-dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-6,11-di-hidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-3-ila de ácido fenil-carbâmico	B	4,67	518,2	A9-1

Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z	Método
1124	GT13-25		Éster de 6,6-dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-6,11-di-hidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-3-ila de ácido ciclohexil-carbâmico	B	4,94	524,2	A9-1
1125	GT13-26		Éster de 6,6-dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-6,11-di-hidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-3-ila de ácido benzil-carbâmico	A	2,09	532,3	A9-1
1126	GT13-27		Éster de 6,6-dimetil-11-oxo-8-((2R,3R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-6,11-di-hidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-3-ila de ácido metil-fenil-carbâmico	B	4,88	532,3	A9-1

Os compostos descritos na seguinte tabela 38 foram preparados dos intermediários correspondentes por alquilação e carbamação com base no método descrito na tabela.

Tabela 38

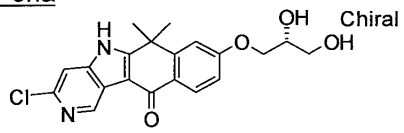
Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z	Método
1127	GT13-28		3-(2-dietilamino-etóxi)-8-metóxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	H	4,65	408,0	A7-17
1128	GT13-29		2-[8-((R)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-3-ilóxi]-*N*-fenil-acetamina	B	4,70	502,0	A7-17 A8-1 T13-3
1129	GT13-30		Éster de 8-((R)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-3-ila de ácido (4-terc-butil-fenil)-carbâmico	B	6,19	544,3	A9-1

Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z	Método
1130	GT13-31		Éster de 8-((R)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-3-ila de ácido (2-terc-butil-fenil)-carbâmico	B	5,74	544,3	A9-1
1131	GT13-32		Éster de 8-((R)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-3-ila de ácido (5-terc-butil-2-metóxi-fenil)-carbâmico	B	6,52	574,3	A9-1
1132	GT13-33		6,6-dimetil-3-(piridim-2-ilóxi)-8-((2R,3R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona	H	4,14	477,0	A7-17

[Exemplo 1133]

Composto GT14-1

3-Cloro-8-((R)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[f]pirido[4,3-b]indol-11-ona



O composto BZ2-2 foi desmetilado de acordo com o método usado para a preparação do composto A6, e subsequentemente introduzido com um grupo substituinte e desprotegido de acordo com o método usado para a preparação de composto A7-14-1 e A7-14-2.

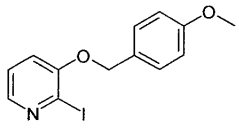
LCMS: m/z 386 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,02 min (condição de análise B)

[Exemplo 1134]

Composto GT15-1

2-Iodo-3-(4-metóxi-benzilóxi)-piridina



2-Iodo-piridin-3-ol (50 mg, 0,226 mmol), K_2CO_3 (62 mg, 0,452 mmol) e DMF (2 ml) foram adicionados com cloreto de para-metoxibenzila (46 μL, 0,339 mmol), e uma mistura foi agitada durante a noite a 45°C. O resultante foi adicionado com água, e em seguida extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, e os resíduos resultantes obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por coluna de sílica-gel (acetato de etila / hexano) para obter o composto do título (21 mg,27%).

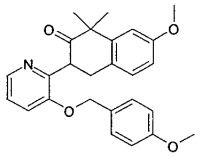
LCMS: m/z 342 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,44 min (condição de análise Y)

[Exemplo 1135]

Composto GT15-2

7-Metóxi-3-[3-(4-metóxi-benzilóxi)-piridin-2-il]-1,1-dimetil-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona



Tolueno (0,5 ml) foi adicionado a 7-metóxi-1,1-dimetil-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona (composto A2,36 mg),2-iodo-3-(4-metóxi-benzilóxi)-piridina (composto GT15-1,50 mg), t-butóxido de sódio (35,3 mg), Pd_2dba_3 (13,5 mg) e Xantfos (17 mg), e uma mistura foi agitada e aquecida a 80°C durante 2,5 h sob atmosfera de nitrogênio. Após resfriamente, uma mistura reacional foi diluída com acetato de etila e submetida à filtração de celita. A camada orgânica foi lavada com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada e salmoura saturada, e em seguida concentrada sob pressão reduzida. Os resíduos resultantes foram purificados por coluna de sílica-gel (acetato de etila / hexano) para obter o composto do título (27 mg, 44%).

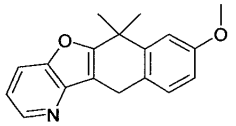
LCMS: m/z 419 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,31 min (condição de análise Y)

[Exemplo 1136]

Composto GT15-3

8-Metóxi-10,10-dimetil-5,10-di-hidro-11-oxa-4-aza-benzo[b]fluoreno



À mistura de 7-metóxi-3-[3-(4-metóxi-benzilóxi)-piridin-2-il]-1,1-dimetil-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona (composto GT15-2,21 mg) e acetato de etila (0,8 ml), ácido sulfúrico (0,2 ml) foi adicionada. Uma mistura foi agitada e aquecida a 70°C durante 5 horas. Após resfriamente, uma mistura reacional foi neutralizada com solução de hidróxido de sódio aquosa a 2 N. Uma mistura foi diluída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada e salmoura saturada, e em seguida concentrada sob pressão reduzida. Os resíduos resultantes foram purificados por coluna de sílica-gel (acetato de etila / hexano) para obter o composto do título (7 mg,50%).

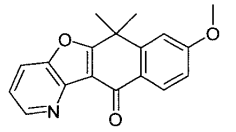
LCMS: m/z 280 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,71 min (condição de análise Y)

[Exemplo 1137]

Composto GT15-4

8-Metóxi-10,10-dimetil-10H-11-oxa-4-aza-benzo[b]fluoren-5-ona



8-Metóxi-10,10-dimetil-5,10-di-hidro-11-oxa-4-aza-benzo[b]fluoreno (composto GT15-3,22 mg) foi dissolvido em MeCN (0,26 ml) e água (0,13 ml), adicionado com cloreto de sódio (14 mg) e N-hidroxiftalimida (2,6 mg), e uma mistura foi agitada a 40°C durante 1 hora. Uma mistura reacional foi diluída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada e salmoura saturada, e em seguida concentrado sob pressão reduzida. Os resíduos resultantes foram purificados por coluna de sílica-gel (acetato de etila / hexano) para obter o composto do título (16 mg,70%).

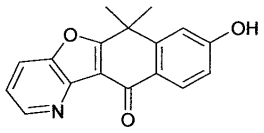
LCMS: m/z 294 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,85 min (condição de análise Y)

[Exemplo 1138]

Composto GT15-5

8-Hidróxi-10,10-dimetil-10H-11-oxa-4-aza-benzo[b]fluoren-5-ona



Mistura de 8-metóxi-10,10-dimetil-10H-11-oxa-4-aza-benzo[b]fluoren-5-ona (Composto GT15-4, 25 mg) e sal de ácido clorídrico de piridina (492 mg) foi agitada e aquecida a 178°C durante a noite. A mistura reacional foi resfriada, e adicionada com água. A mistura foi neutralizada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e extraída com DCM. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, e em seguida concentrada sob pressão reduzida. Os resíduos resultantes foram purificados por coluna de sílica-gel (DCM/MeOH) para obter o composto do título (13 mg, 54%).

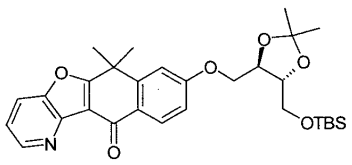
LCMS: m/z 280 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,30 minutos (condição de análise Y)

[Exemplo 1139]

Composto GT15-6

8-[(4R,5R)-5-(Terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il metóxi]-10,10-dimetil-10H-11-oxa-4-aza-benzo[b]fluoren-5-ona



Da mesma maneira que o composto A7-1, o composto do título foi sintetizado a partir do composto GT15-5 e do composto T22-0 (29 mg, 50%).

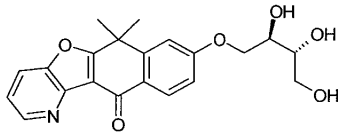
LCMS: m/z 538 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,64 minutos (condição de análise Y)

[Exemplo 1140]

Composto GT15-7

10,10-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-10H-11-oxa-4-aza-benzo[b]fluoren-5-ona



À mistura de 8-[(4R,5R)-5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il metóxi]-10,10-dimetil-10H-11-oxa-4-aza-benzo[b]fluoren-5-ona (Composto GT15-6, 27 mg), MeOH (0,1 ml) e THF (0,3 ml), ácido sulfúrico a 0,5 N (0,1 ml) foi adicionado, e a mistura foi agitada e aquecida a 55 a 60°C durante 4 horas. A mistura reacional foi neutralizada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. O sólido resultante foi filtrado e lavado com dietil éter. O filtrado foi extraído com a solução de mistura de DCM e MeOH (DCM : MeOH = 10 : 1). A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, e seca sobre sulfato de magnésio. O sólido filtrado e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram combinados e purificados por coluna de sílica-gel (DCM/MeOH) para obter o composto do título (5,4 mg, 28%).

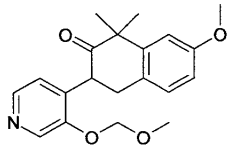
LCMS: m/z 384 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,02 minutos (condição de análise Y)

[Exemplo 1141]

Composto GT15-8

7-metóxi-3-(3-metoximetóxi-piridin-4-il)-1,1-dimetil-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona



Ao 7-metóxi-1,1-dimetil-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona (Composto A2, 924 mg), 4-iodo-3-metoximetóxi-piridina (1 g), t-butóxido de sódio (906

mg), Pd_2dba_3 (173 mg) e S-Phos (185 mg), tolueno (19 ml) foi adicionado, e a mistura foi agitada e aquecida a 70°C durante 2 horas sob atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila e filtrada através de celita. A camada orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e salmoura saturada, e em seguida concentrada sob pressão reduzida. Os resíduos resultantes foram purificados por coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter o composto do título (610 mg, 47%).

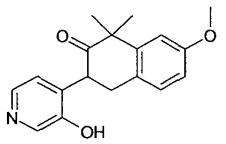
LCMS: m/z 342 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,60 minutos (condição de análise Y)

[Exemplo 1142]

Composto GT15-9

3-(3hHidróxi-piridin-4-il)-7-metóxi-1,1-dimetil-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona



Mistura de 7-metóxi-3-(3-metoximetóxi-piridin-4-il)-1,1-dimetil-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona (Composto GT15-8, 430 mg) e solução de dioxano de ácido clorídrico a 4 N (5 ml) foi aquecida e agitada em temperatura ambiente durante 1,5 horas. A mistura reacional foi neutralizada com solução aquosa de hidróxido de sódio a 2N. A mistura resultante foi extraída com a mistura de DCM e MeOH (DCM : MeOH = 9 : 1). Os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por coluna de sílica-gel (DCM/MeOH) para obter o composto do título (280 mg, 75%).

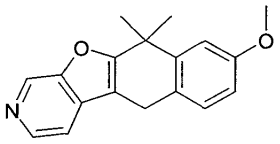
LCMS: m/z 298 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,41 minutos (condição de análise Y)

[Exemplo 1143]

Composto GT15-10

8-metóxi-10,10-dimetil-5,10-di-hidro-11-oxa-2-aza-benzo[b]fluoreno



Mistura de 3-(3-hidróxi-piridin-4-il)-7-metóxi-1,1-dimetil-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona (Composto GT15-9, 270 mg) e ácido metanossulfônico (1 ml) foi agitada e aquecida a 110°C durante 0,5 horas. Após resfriamento, a mistura reacional foi neutralizada com solução aquosa de hidróxido de sódio a 2 N. A mistura resultante foi extraída com a mistura de DCM e MeOH (DCM : MeOH = 9 : 1). A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida, e os resíduos resultantes foram purificados por coluna de sílica-gel (DCM/MeOH) para obter o composto do título (110 mg, 43%).

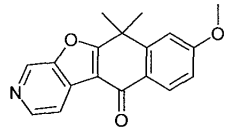
LCMS: m/z 280 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,53 minutos (condição de análise Y)

[Exemplo 1144]

Composto GT15-11

8-metóxi-10,10-dimetil-10H-11-oxa-2-aza-benzo[b]fluoren-5-ona



8-metóxi-10,10-dimetil-5,10-di-hidro-11-oxa-2-aza-benzo[b]fluoreno (Composto GT15-10, 20 mg) foi dissolvido em acetonitrila (0,2 ml) e água (0,15 ml), adicionada com cloreto de sódio (16 mg) e N-hidroxiftalimida (2,3 mg), e a mistura foi agitada a 40°C durante 40 minutos. À mistura reacional, acetato de etila foi adicionado. A camada orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e salmoura saturada, e em seguida concentrada sob pressão reduzida. Os resíduos resultantes foram purificados por coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter o composto do título (12 mg, 57%).

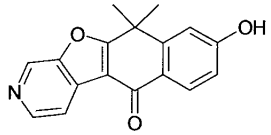
LCMS: m/z 294 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,51 minutos (condição de análise Y)

[Exemplo 1145]

Composto GT15-12

8-hidróxi-10,10-dimetil-10H-11-oxa-2-aza-benzo[b]fluoren-5-ona



Solução de DCM (0,34 ml) de 8-metóxi-10,10-dimetil-10H-11-oxa-2-aza-benzo[b]fluoren-5-ona (Composto GT15-11, 10 mg) foi resfriada para -78°C, adicionada com a solução de DCM (0,17 ml) de BBr_3 a 1,0 M, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. À mistura reacional, água e solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio foram adicionadas, e o sólido produzido a partir da mesma foi filtrado. O filtrado foi extraído com a solução de mistura de DCM e MeOH (DCM : MeOH = 9 : 1). A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada. O sólido filtrado e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram combinados para obter o composto do título (9,5 mg, 99%).

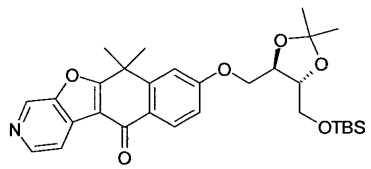
LCMS: m/z 280 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,50 minutos (condição de análise Y)

[Exemplo 1146]

Composto GT15-13

8-[(4R,5R)-5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il metóxi]-10,10-dimetil-10H-11-oxa-2-aza-benzo[b]fluoren-5-ona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-1, o composto do título foi preparado a partir do composto GT15-12 e o composto T22-0 (38 mg, 66%).

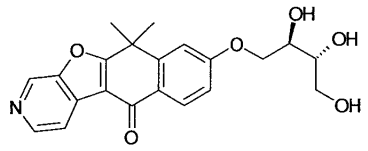
LCMS: m/z 538 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,55 minutos (condição de análise Y)

[Exemplo 1147]

Composto GT15-14

10,10-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-10H-11-oxa-2-aza-benzo[b]fluoren-5-ona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto GT15-7, o composto do título foi preparado a partir do composto GT15-13 (2,1 mg, 84%).

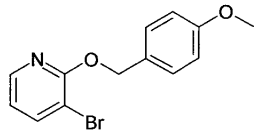
LCMS: m/z 384 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,70 minutos (condição de análise Y)

[Exemplo 1148]

Composto GT15-15

3-bromo-2-(4-metóxi-benzilóxi)-piridina



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto G15-1, o composto do título foi preparado a partir de 3-bromo-piridin-2-ol (740 mg, 88%).

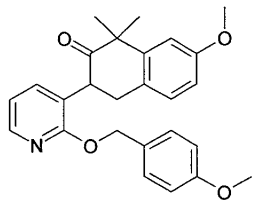
LCMS: m/z 295 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,86 minutos (condição de análise Y)

[Exemplo 1149]

Composto GT15-16

7-metóxi-3-[2-(4-metóxi-benzilóxi)-piridin-3-il]-1,1-dimetil-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona



Ao 7-metóxi-1,1-dimetil-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona (Composto A2, 845 mg), 3-bromo-2-(4-metóxi-benzilóxi)-piridina (Composto GT15-15, 1,46 g), t-butóxido de sódio (597 mg), acetato de paládio (18,6 mg) e ácido tetrafluorobórico de tri-terc-butilfosfina (21 mg), tolueno (10 ml) e THF (2 ml) foram adicionados e a mistura foi agitada e aquecida a 90°C durante 2,5 horas sob atmosfera de nitrogênio. Após resfriamento, a mistura reacional foi adicionada com solução aquosa saturada de cloreto de amônio, e em seguida extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter o composto do título (140 mg, 8%).

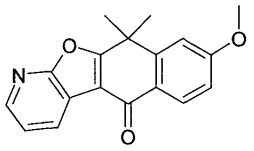
LCMS: m/z 419 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,50 minutos (condição de análise Y)

[Exemplo 1150]

Composto GT15-17

8-metóxi-10,10-dimetil-10H-11-oxa-1-aza-benzo[b]fluoren-5-ona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto GT15-3, o composto do título foi preparado a partir do composto GT15-16 (49 mg, 52%).

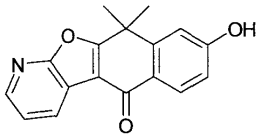
LCMS: m/z 294 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,39 minutos (condição de análise Y)

[Exemplo 1151]

Composto GT15-18

8-hidróxi-10,10-dimetil-10H-11-oxa-1-aza-benzo[b]fluoren-5-ona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto GT15-5, o composto do título foi preparado a partir do composto GT15-17 (6,5 mg, 51%).

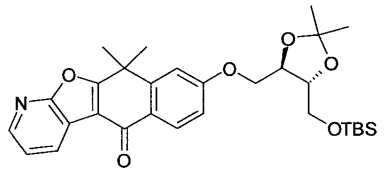
LCMS: m/z 280 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,10 minutos (condição de análise Y)

[Exemplo 1152]

Composto GT15-19

8-[(4R,5R)-5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il metóxi]-10,10-dimetil-10H-11-oxa-1-aza-benzo[b]fluoren-5-ona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-1, o composto do título foi preparado a partir do composto GT15-18 e o composto T22-0 (4,5 mg, 11%).

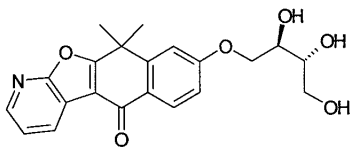
LCMS: m/z 538 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,88 minutos (condição de análise Y)

[Exemplo 1153]

Composto GT15-20

10,10-dDimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-10H-11-oxa-1-aza-benzo[b]fluoren-5-ona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto GT15-7, o composto do título foi preparado a partir do composto GT15-19 (7,9 mg, 51%).

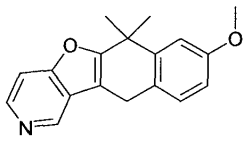
LCMS: m/z 384 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,57 minutos (condição de análise Y)

[Exemplo 1154]

Composto GT15-21

8-metóxi-10,10-dimetil-5,10-di-hidro-11-oxa-3-aza-benzo[b]fluoreno



Ao 7-metóxi-1,1-dimetil-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona (Composto A2, 2,5 g), 3-bromo-4-cloro-piridina (2 g), t-butóxido de sódio (3 g), Pd_2dba_3 (476 mg), e S-Phos (512 mg), tolueno (20 ml) foi adicionado, e a mistura foi agitada e aquecida a 100°C durante a noite sob atmosfera de nitrogênio. Após resfriamento, a mistura reacional foi diluída com acetato de etila e filtrada através de celita. A camada orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e salmoura saturada. A seguir, a camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio. Os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter o composto do título (112 mg, 4%).

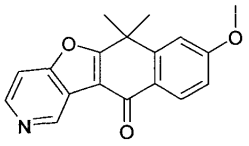
LCMS: m/z 280 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,46 minutos (condição de análise Y)

[Exemplo 1155]

Composto GT15-22

8-metóxi-10,10-dimetil-10H-11-oxa-3-aza-benzo[b]fluoren-5-ona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto GT15-3, o composto do título foi preparado a partir do composto GT15-21 (49 mg, 52%).

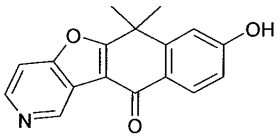
LCMS: m/z 294 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,30 minutos (condição de análise Y)

[Exemplo 1156]

Composto GT15-23

8-hidróxi-10,10-dimetil-10H-11-oxa-3-aza-benzo[b]fluoren-5-ona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto GT15-12, o composto do título foi preparado a partir do composto GT15-22 (110 mg, 77%).

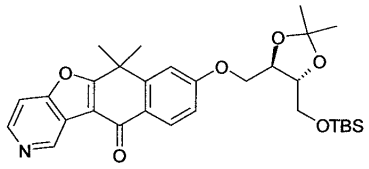
LCMS: m/z 280 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,95 minutos (condição de análise Y)

[Exemplo 1157]

Composto GT15-24

8-[(4R,5R)-5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il metóxi]-10,10-dimetil-10H-11-oxa-3-aza-benzo[b]fluoren-5-ona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-1, o composto do título foi preparado a partir do composto GT15-23 e o composto T22-0 (38 mg, 49%).

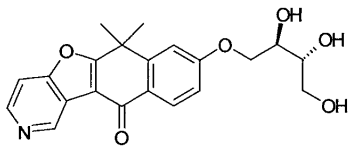
LCMS: m/z 538 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,40 minutos (condição de análise Y)

[Exemplo 1158]

Composto GT15-25

10,10-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-10H-11-oxa-3-aza-benzo[b]fluoren-5-ona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto GT15-7, o composto do título foi preparado a partir do composto GT15-24 (17 mg, 72%).

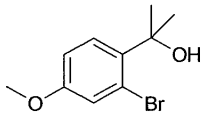
LCMS: m/z 384 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,48 minutos (condição de análise Y)

[Exemplo 1159]

Composto GT16-1

2-(2-bromo-4-metóxi-fenil)-propan-2-ol



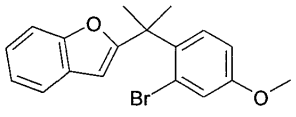
À mistura de 1-(2-bromo-4-metoxifenil)-etanona (300 mg) dissolvida em solução de THF (3 ml), MeMgBr (solução de THF a 3 M, 0,52 ml) foi adicionado a 0°C sob atmosfera de nitrogênio. Em seguida, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 6 horas. A mistura reacional foi adicionada com solução aquosa saturada de cloreto de amônio e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter o composto do título (220 mg, 69%).

^{1}H-RMN ($CDCL_3$) δ : 7, 55(1 H, d), 7, 14(1 H, d), 6, 83(1 H, dd), 3, 79(3 H, s), 2, 72(1 H, s), 1, 73(6 H, s)

[Exemplo 1160]

Composto GT16-2

2-[1-(2-bromo-4-metoxifenil)-1-metiletil]benzofurano



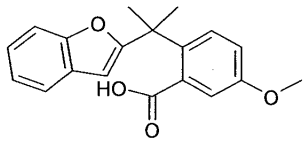
A mistura que compreende 2-(2-bromo-4-metoxifenil)-propan-2-ol (100 mg), 2,3-benzofurano (0,19 ml) e ácido polifosfórico (1 g) foi agitada e aquecida a 90°C durante 30 minutos. A mistura reacional foi adicionada com água e extraída com DCM. Os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por coluna de sílica-gel (DCM/hexano) para obter o composto do título (143 mg, 51%).

^{1}H-RMN ($CDCL_3$) δ : 7, 4-7, 5(1 H, m), 7, 3-7, 4(2 H, m), 7, 1-7, 25(3 H, m), 6, 87(1 H, dd), 6, 42(1 H, s) 3, 79(3 H, s), 1, 84(6 H, s)

[Exemplo 1161]

Composto GT16-3

Ácido 2-(1-benzofuran-2-il-1-metil-etil)-5-metóxi-benzoico



À mistura que compreende 2-[1-(2-bromo-4-metoxifenil)-1-metiletil]benzofurano (140 mg) e THF (2 ml), n-butil lítio (solução a 2,5 M, 0,17 ml) foi adicionado a -78°C sob atmosfera de nitrogênio. A mistura foi agitada durante 20 minutos. A mistura reacional resultante foi estimulada com gás de dióxido de carbono durante 15 minutos. Em seguida, a mistura reacional foi adicionada com solução aquosa saturada de cloreto de amônio e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada, e os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por coluna de sílica-gel (DCM/MeOH) para obter o composto do título (68 mg, 54%).

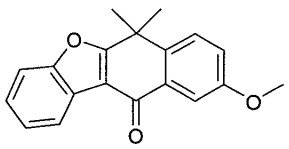
LCMS: m/z 311 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,92 minutos (condição de análise Y)

[Exemplo 1162]

Composto GT16-4

9-metóxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



A uma solução de DCM (1 ml) de ácido 2-(1-benzofuran-2-il-1-metiletil)-5-oxibenzoico (63 mg), anidrido trifluoroacético (0,03 ml) foi adicionado em temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogênio. A mistura foi agitada durante 30 minutos. A mistura reacional foi em seguida adicionada com água e extraída com DCM. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio. Os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por coluna de sílica-gel (DCM) para obter o composto do título (50 mg, 84%).

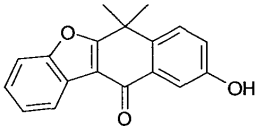
LCMS: m/z 293 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,49 minutos (condição de análise Y)

[Exemplo 1163]

Composto GT16-5

9-hidróxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A6, o composto do título foi preparado a partir do composto GT16-4.

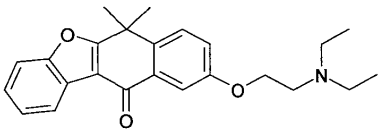
LCMS: m/z 279 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,05 minutos (condição de análise Y)

[Exemplo 1164]

Composto GT16-6

9-(2-dietilamino-etóxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-17, o composto do título foi preparado a partir do composto GT16-5.

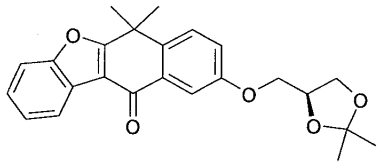
LCMS: m/z 378 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,41 minutos (condição de análise Y)

[Exemplo 1165]

Composto GT16-7

9-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-17, o composto do título foi preparado a partir do composto GT16-5 e (R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il metil éster de ácido tolueno-4-sulfônico.

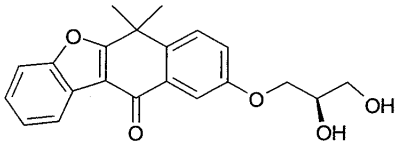
LCMS: m/z 393 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,22 minutos (condição de análise Y)

[Exemplo 1166]

Composto GT16-8

9-((R)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



Sob as mesmas condições do método para sintetização do composto A7-14-2, o composto do título foi preparado a partir do composto GT16-7.

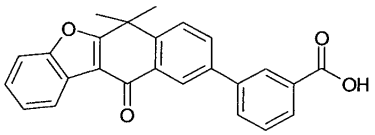
LCMS: m/z 353 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,83 minutos (condição de análise Y)

[Exemplo 1167]

Composto GT16-9

Ácido 3-(6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-9-il)-benzoico



Da mesma maneira que o composto GT9-2, o composto do título foi sintetizado a partir do composto GT16-5.

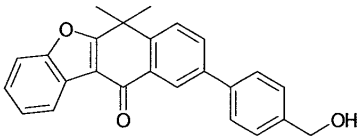
LCMS: m/z 383 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 7,11 minutos (condição de análise H)

[Exemplo 1168]

Composto $GT1_{6\text{-}10}$

9-(4-hidroximetil-fenil)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



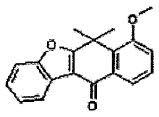
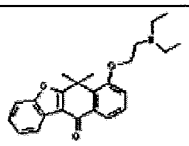
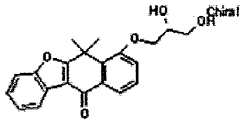
Da mesma maneira que o composto GT9-2, o composto do título foi sintetizado a partir do composto GT16-5.

LCMS: m/z 369 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 6,97 minutos (condição de análise H)

Os compostos descritos na seguinte tabela 39 foram sintetizados de acordo com o método mostrado abaixo. Especialmente, o composto GT17-1 foi preparado a partir de 8-metóxi-1,1-dimetil-3,4-di-hidro-1H naftalen-2-ona e bromofenol seguindo o método que é usado para a preparação de composto Z10, Z11 e Z12. composto GT17-1 foi desmetilado de acordo com o método usado para a preparação de composto A6, e como um resultado 7-hidróxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona foi preparado. O composto de hidróxi resultante foi submetido à alquilação de acordo com o método usado para a preparação de A7-1, ou reação de Mitsunobu usada para a preparação de composto A7-17 para a introdução uma cadeia lateral correspondente ou um equivalente sintético do mesmo. A seguir, se necessário, modificação de grupo funcional foi realizada para preparar o composto GT17-2 e o composto GT17-3.

Tabela 39

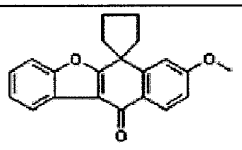
Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z
1169	GT17-1		7-metóxi-6,6-dimetil-6*H*-benzo[*b*]nafto[2,3-*d*]furan-11-ona	Y	13,42	293,0
1170	GT17-2		7-(2-dietilamino-etóxi)-6,6-dimetil-6*H*-benzo[*b*]nafto[2,3-*d*]furan-11-ona	Y	9,92	378,0
1171	GT17-3		7-((R)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-6,6-dimetil-6*H*-benzo[*b*]nafto[2,3*d*]furan-11-ona	Y	11,68	353,0

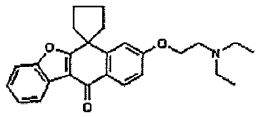
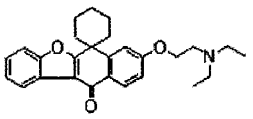
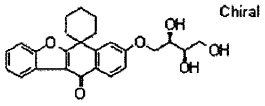
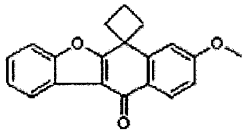
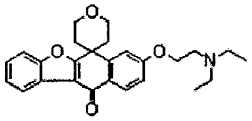
Os compostos descritos na seguinte tabela 40 foram sintetizados de acordo com o método mostrado abaixo.

Usando o método usado para a preparação de composto Z10, Z11 e Z12, o composto GT18-1 foi preparado a partir do composto M1 e bromofenol. Além disso, de acordo com o método usado para a preparação de composto A6, o composto GT18-1 foi desmetilado para preparar 8-hidróxi-11H-espiro[benzo[b]nafto[2,3-d]furan-6,1'-ciclopentan]-11-ona, que foi em seguida introduzido com uma cadeia lateral com base na alquilação que é usada para a preparação de composto A7-1. Como um resultado, o composto GT18-2 foi preparado.

Os seguintes compostos espiro foram preparados a partir de 7-metóxi-3,4-di-hidro-1H-naftalen-2-ona e dibrometo correspondente da mesma maneira como acima.

Tabela 40

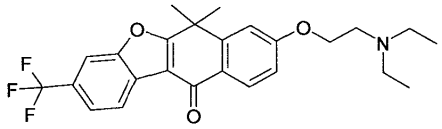
Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z
1172	GT18-1		8-metóxi-11H-spiro[benzo[*b*]nafto[2,3-*d*]furan-6,1'-ciclopentano]-11-ona	Y	10,00	319,0

Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z
1173	GT18-2		8-(2-dietilamino-etóxi)-11H-spiro[benzo[*b*]nafto[2,3-*d*]furan-6,1'-ciclopentano]-11-ona	C	2,19	404,0
1174	GT18-3		8-(2-dietilamino-etóxi)-11H-spiro[benzo[*b*]nafto[2,3-*d*]furan-6,1'-ciclo-hexano]-11-ona	C	3,28	418,2
1175	GT18-4		8-((2R,3R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-11H-spiro[benzo[*b*]nafto[2,3-*d*]furan-6,1'-ciclo-hexano]-11-ona	A	2,26	423,2
1176	GT18-5		8-metóxi-11H-spi-ro[benzo[*b*]nafto[2,3-*d*]furan-6,1'-ciclobutano]-11-ona	Y	9,00	305,0
1177	GT18-6		8-(2-dietilamino-etóxi)-2',3',5',6'-tetrahidro-11H-spi-ro[benzo[*b*]nafto[2,3-*d*]furan-6,4'-piran]-11-ona	B	4,05	420,3

[Exemplo 1178]

Composto GT19-1

8-(2-dietilamino-etóxi)-6,6-dimetil-3-trifluorometil-6H-benzo[B]nafto[2,3-d]furan-11-ona



De acordo com o método descrito anteriormente, a preparação foi realizada usando 7-metóxi-1,1-dimetil-3,4-di-hidro-1H naftalen-2-ona e 2-bromo-5-trifluorofenol.

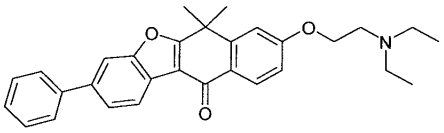
LCMS: m/z 446 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,25 minutos (condição de análise C)

[Exemplo 1179]

Composto GT19-2

8-(2-dietilamino-etóxi)-6,6-dimetil-3-fenil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



Realizando-se o acoplamento Suzuki de composto GT23-5 e um reagente de ácido borônico correspondente com base no método que é usado para a preparação de composto GT9-2, o composto do título foi preparado.

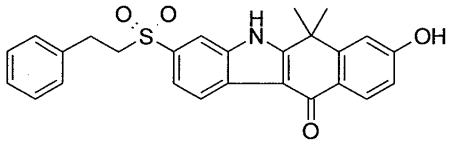
LCMS: m/z 454 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,67 minutos (condição de análise F)

[Exemplo 1180]

Composto GT20-1

8-hidróxi-6,6-dimetil-3-(2-fenil-etanossulfonil)-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



3-bromo-8-hidróxi-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona (72,2 mg, 0,203 mmol), 2-feniletanotiol (0,0297 ml, 0,221 mmol), Pd_2dba_3 (9,3 mg, 0,0102 mmol), Xantfos (11,6 mg, 0,020 mmol) e etil di-isopropilamina (0,068 ml, 0,40 mmol) foram dissolvidos em dioxano (0,6 ml), e a mistura foi agitada a 110°C durante 16 horas sob atmosfera de nitrogênio. Água e acetato de etila foram adicionados à mistura para fornecer uma suspensão, que foi em seguida filtrada. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada, e em seguida concentrada sob pressão reduzida. Os resíduos resultantes foram purificados por coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano). Os resíduos resultantes foram dissolvidos em THF (4 ml), e o líquido sobrenadante (2 ml) foi absorvido e adicionado com água (1 ml) e OXONE (99 mg). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A solução reacional foi dividida entre água e acetato de etila.

A camada orgânica foi lavada com salmoura, e em seguida concentrada sob pressão reduzida. Os resíduos resultantes foram purificados por coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter o composto do título (37,1 mg).

LCMS: m/z 446 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,51 minutos (condição de análise F)

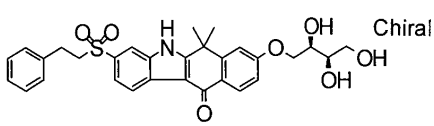
[Exemplo 1181]

Composto GT20-2

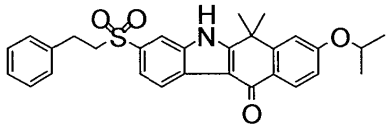
6,6-dimetil-3-(2-fenil-etanossulfonil)-8-((2R,3R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona e

Composto GT20-3

8-isopropoxi-6,6-dimetil-3-(2-fenil-etanossulfonil)-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



Chiral



8-hidróxi-6,6-dimetil-3-(2-fenil-etanossulfonil)-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona (30 mg, 0,0673 mmol), [(4R,5R)-5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il]metanol (22,3 mg, 0,0808 mmol), e PPh_3 (23 mg, 0,0875 mmol) foram dissolvidos em THF (0,5 ml), adicionados com DIAD (0,0169 ml, 0,0808 mmol), e a mistura foi agitada a 50 °C durante a noite. Após resfriamento, a solução reacional foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Os resíduos resultantes foram purificados por coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano). Os resíduos resultantes foram dissolvidos em THF (0,4 ml) e água (0,13 ml), adicionados com ácido canforsulfônico (28,1 mg, 0,121 mmol), e em seguida submetidos à irradiação por micro-ondas a 80°C durante 15 minutos sob atmosfera de nitrogênio. Acetato de etila foi adicionado ao resultante. A camada orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de hidrocarbonato de sódio e salmoura saturada, e em seguida concentrada sob pressão reduzida. Os resíduos resultantes foram purificados por cromatografia de camada fina (MeOH/DCM) para obter o composto GT20-2 (10,5 mg) e o composto GT20-3 (2,4 mg).

Composto GT20-2

LCMS: m/z 550 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,20 minutos (condição de análise F)

Composto GT20-3

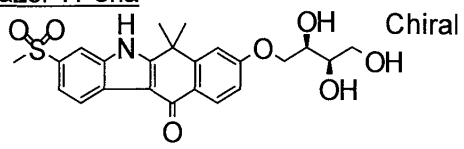
LCMS: m/z 488 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,13 minutos (condição de análise F)

[Exemplo 1182]

Composto GT20-4

3-metanossulfonil-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



A solução de DMA (0,6 ml) que compreende o composto GT23-2 (59,6 mg, 0,167 mmol), metanotiolato de sódio (77 mg, 1,10 mmol), Pd_2dba_3 (23,7 mg, 0,0259 mmol) e Xantfos (29,7 mg, 0,0513 mmol) foi submetido à irradiação por micro-ondas a 180°C durante 30 minutos sob atmosfera de nitrogênio. A solução reacional foi dividida entre solução aquosa de ácido di-hidrofosfórico de potássio e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, e em seguida concentrada sob pressão reduzida. Os resíduos resultantes foram purificados por coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano e MeOH/DCM). Os sólidos resultantes foram dissolvidos em THF (1 ml) e água (0,5 ml), e em seguida adicionado com OXONE (101,4 mg). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A solução reacional foi dividida entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, e em seguida concentrada sob pressão reduzida. Os resíduos resultantes foram suspensos e lavados com MTBE. O sólido resultante foi dissolvido em THF (0,4 ml), e adicionado com PPh_3 (37 mg, 0,141 mmol), [(4R,5R)-5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il]-metanol (39,0 mg, 0,141 mmol) e DEAD (solução de tolueno a 2,2 M, 0,064 ml, 0,141 mmol), e a mistura foi agitada a 40 °C

durante 4 horas sob atmosfera de nitrogênio. A solução reacional foi dividida entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, e em seguida concentrada sob pressão reduzida. Os resíduos resultantes foram purificados por coluna de sílica-gel (MeOH/DCM). O produto desse modo obtido foi dissolvido em THF (0,25 ml) e MeOH (0,05 ml), adicionado com ácido sulfúrico a 0,5 M (0,1 ml), e a mistura foi agitada a 60 °C durante 5 horas. Após resfriamento, a mistura foi adicionada com dietil éter e hidrocarbonato de sódio (13 mg, 0,15 mmol). A camada aquosa separada foi filtrada, concentrada sob pressão reduzida, e suspensa e purificada com MeOH para obter o composto do título como um sólido branco (10,4 mg, 14%).

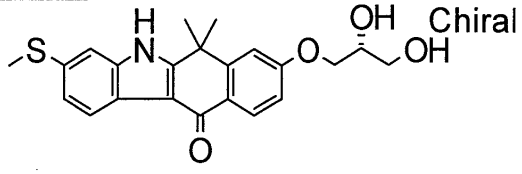
LCMS: m/z 460 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,71 minutos (condição de análise F)

[Exemplo 1183]

Composto GT20-5

8-((R)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-6,6-dimetil-3-metilsulfanil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



3-bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona (47,3 mg, 0,101 mmol), metanotiolato de sódio (34,6 mg, 0,493 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (13,1 mg, 0,0413 mmol), e Xantfos (17,9 mg, 0,0309 mmol) foram dissolvidos em DMA (0,5 ml) e submetidos à irradiação por micro-ondas a 200°C durante 30 minutos sob atmosfera de nitrogênio. O resultante foi dividido entre solução aquosa de ácido di-hidrofosfórico de potássio e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, e em seguida concentrada sob pressão reduzida. Os resíduos resultantes foram purificados por cromatografia de camada fina (acetato de etila/ DCM). O sólido resultante foi dissolvido em THF (0,23 ml) e MeOH (0,06 ml), e em seguida adicionado com 0,5 M ácido sulfúrico (0,12 ml). A mistura resultante foi agitada a 60°C durante 2 horas. A solução rea-

cional foi diluída com dietil éter e neutralizada com hidrocarbonato de sódio (15,5 mg, 0,185 mmol). A seguir, a solução foi dividida entre salmoura e acetato de etila. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. Os resíduos resultantes foram adicionado com dietil éter. O sólido precipitado foi filtrado para obter o composto do título como um sólido branco (15,8 mg, 39%).

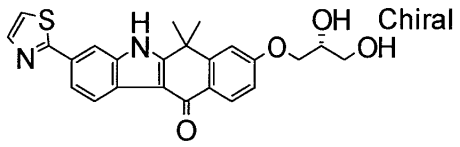
LCMS: m/z 398 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 4,46 minutos (condição de análise H)

[Exemplo 1184]

Composto GT20-5

8-((R)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-6,6-dimetil-3-tiazol-2-il-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



3-bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-6,6-dimetil-5,6-di-hidrobenzo[b]carbazol-11-ona (47 mg, 0,10 mmol), bis (pinacolato)diborona (33 mg, 0,13 mmol), Pd $(dppf)_2Cl_2 \cdot$ DCM (8,2 mg, 0,010 mmol) e acetato de potássio (294 mg, 0,3 mmol) foram dissolvidos em dioxano (0,6 ml), e a mistura foi agitada a 100°C durante a noite sob atmosfera de nitrogênio. O resultante foi dividido entre solução aquosa de ácido di-hidrofosfórico de potássio e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, e em seguida concentrada sob pressão reduzida. Os resíduos resultantes foram purificados por coluna de sílica-gel (acetato de etila/DCM) para obter 8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-6,6-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona (30,2 mg). O produto (11 mg) foi dissolvido em DMA (0,4 ml), adicionado com 2-bromotiazol (0,0038 ml, 0,0428 mmol), Pd $(PPh_3)_4$ (5,3 mg, 0,00459 mmol), fosfato de potássio (27,4 mg, 0,129 mmol) e água (0,1 ml), e a mistura foi submetido à irradiação por micro-ondas a 140°C durante 7 minutos sob atmosfera de nitrogênio. O resultante foi dividido entre solução aquosa de ácido di-hidrofosfórico de potássio e acetato de

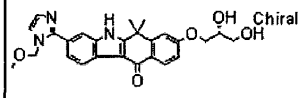
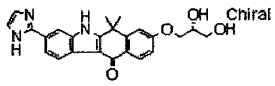
etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, e em seguida concentrada sob pressão reduzida. Os resíduos resultantes foram purificados por cromatografia de camada fina (MeOH/DCM). O sólido resultante foi dissolvido em MeOH (1 ml), e em seguida adicionado com HCl a 1 N (3 gotas). A mistura resultante foi agitada a 60°C durante 2 horas. A solução reacional foi concentrada sob pressão reduzida, e os resíduos obtidos a partir da mesma foram suspensos e lavados com DCM/hexano (2/1) seguido por secagem para obter o composto do título como um sólido amarelo (8,7 mg).

LCMS: m/z 435 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,76 minutos (condição de análise A)

Os compostos descritos na seguinte tabela 41 foram também sintetizados da mesma maneira.

Tabela 41

Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z
1185	GT20-6		8-((R)-2,3,dihidróxi-propóxi)-3(-1-metóximetil-1H-imidazol-2-il)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[*b*]carbazol-11-ona	B	2,63	462,0
1186	GT20-7		8-((R)-2,3,dihidróxi-propóxi)-3(1H-imidazol-2-il)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-benzo[*b*]carbazol-11-ona	B	2,45	418,5

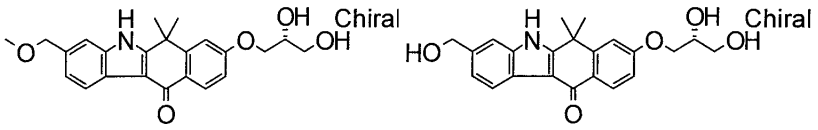
[Exemplo 1187]

Composto $GT2_{0-8}$

8-((R)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-3-metoximetil-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona e

Composto GT20-9

8-((R)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-3-hidroximetil-6,6-dimetil-5,6-di-hidro-benzo[b]carbazol-11-ona



3-bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-6,6-dimetil-5,6-di-hidrobenzo[b]carbazol-11-ona (200,2 mg, 0,426 mmol), acetato de paládio (I-I) (19 mg, 0,0848 mmol), molibdênio de hexacarbonila (115,5 mg, 0,438 mmol) e tris(o-tolil)fosfina (52,5 mg, 0,172 mmol) foram dissolvidos em THF (1,3 ml) e etanol (0,075 ml), adicionados com DBU (0,195 ml), e submetidos à irradiação por micro-ondas a 160°C durante 15 minutos sob atmosfera de nitrogênio. A solução de reação resultante foi dividida entre solução aquosa de ácido di-hidrofosfórico de potássio e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, e em seguida concentrada sob pressão reduzida. Os resíduos resultantes foram dissolvidos em etanol (10 ml) e THF (3 ml), adicionados com KOH a 2 N (2 ml), e agitados em temperatura ambiente durante 2 horas, a 50°C durante a noite e a 70°C durante 2 horas. A solução reacional foi dividida entre solução aquosa de ácido di-hidrofosfórico de potássio e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, e em seguida concentrada sob pressão reduzida. Os resíduos resultantes foram suspensos e purificados com MTBE/hexano (1/1) (155,4 mg). A solução de THF (1,5 ml) de o produto (109 mg) foi adicionada com TEA (0,052 ml, 0,373 mmol) e cloroformiato de etila (0,029 ml, 0,303 mmol) sob resfriamento por gelo, e a mistura foi agitada a 0°C durante 2 horas. Subsequentemente, etanol (1 ml) e boroidreto de sódio (75,7 mg, 2,0 mmol) foram adicionais à mistura, que foi em seguida agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A solução reacional foi dividida entre solução aquosa de ácido di-hidrofosfórico de potássio e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, e em seguida concentrada sob pressão reduzida. Os resíduos resultantes foram purificados por coluna de sílica-gel (MeOH/DCM) (35,2 mg). O sólido desse modo obtido (9,6 mg) foi dissolvido em MeOH (1 ml), adicionado com HCl a 1 N (3 gotas), e a mistura foi agitada a 60°C durante 90 minutos. Após resfriamento e concentração sob pressão reduzida, o resultante foi purificado por TLC (MeOH/DCM)

para obter o composto $GT2_{0-8}$ (6,2 mg, sólido branco) e o composto GT20-9 (4,3 mg, sólido branco).

Composto GT20-8

LCMS: m/z 396 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,66 minutos (condição de análise A)

Composto GT20-9

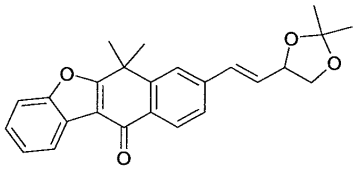
LCMS: m/z 382 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,37 minutos (condição de análise A)

[Exemplo 1188]

Composto GT21-1

8-[(E)-2-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-vinil]-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



À solução de DMF (4 ml) de 6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-il éster de ácido trifluoro-metanossulfônico (300 mg), 2,2-dimetil-4-vinil-[1,3]dioxolano (469 mg) e $PdCl_2(PPh_3)_2$ (103 mg), hidrocarbonato de sódio (184 mg) foi adicionado, e a mistura foi agitada a 100°C durante a noite sob atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e salmoura saturada, e em seguida concentrada sob pressão reduzida. Os resíduos resultantes foram purificados por coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter o composto do título (130 mg, 46%).

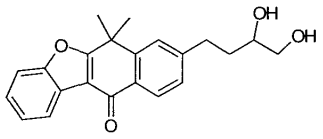
LCMS: m/z 389 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,28 minutos (condição de análise Y)

[Exemplo 1189]

Composto GT21-2

8-(3,4-di-hidróxi-butil)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



À solução de MeOH (5 ml) de 8-[(E)-2-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-vinil]-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona (125 mg), 10% Pd-C (25 mg) foi adicionado e a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente sob atmosfera de hidrogênio. O catalisador foi removido por filtragem. Os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por HPLC para obter o composto do título (35 mg, 31%).

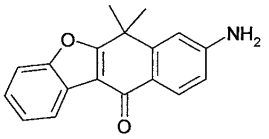
LCMS: m/z 351 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,79 minutos (condição de análise Y)

[Exemplo 1190]

Composto GT21-3

8-amino-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



Ao 6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-il ester de ácido trifluoro-metanossulfônico (100 mg), benzidrilidenoamina (0,05 ml), carbonato de césio (110 mg), acetato de paládio (2 mg) e BINAP (7 mg), THF (2 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada e aquecida a 65°C durante a noite sob atmosfera de nitrogênio, e a mistura reacional foi diluída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e salmoura saturada, e em seguida concentrada sob pressão reduzida. Os resíduos resultantes foram purificados por coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter o composto do título (16 mg, 23%).

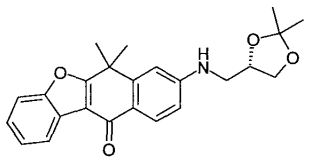
LCMS: m/z 278 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,52 minutos (condição de análise Y)

[Exemplo 1191]

Composto GT21-4

8-[((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-amino]-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



A mistura que compreende 8-amino-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona (50 mg), (R)-4-iodometil-2,2-dimetil-[1,3]dioxolano (104 mg), carbonato de potássio (150 mg) e DMF (2 ml) foi agitada e aquecida a 160°C durante 2 dias sob atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada, e em seguida concentrada sob pressão reduzida. Os resíduos resultantes foram purificados por coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano). Ao composto (71 mg) obtido deles, THF (1 ml) e ácido clorídrico concentrado (8 gotas) foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura reacional foi adicionada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e em seguida diluído com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e salmoura saturada, e em seguida concentrada sob pressão reduzida. Os resíduos resultantes foram purificados por coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter o composto do título (34 mg, 51%).

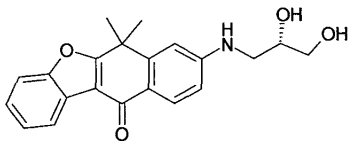
LCMS: m/z 392 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,11 minutos (condição de análise Y)

[Exemplo 1192]

Composto GT21-5

8-((S)-2,3-di-hidróxi-propilamino)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



Da mesma maneira que o composto A7-14-2, composto GT21-4

foi desprotegido para obter o composto do título.

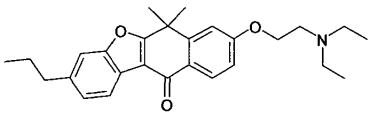
LCMS: m/z 352 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,26 minutos (condição de análise Y)

[Exemplo 1193]

Composto GT22-1

8-(2-dietilamino-etóxi)-6,6-dimetil-3-propil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



À mistura de 8-(2-dietilamino-etóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-3-il éster de ácido trifluoro-metanossulfônico (15 mg), que foi obtida da mesma maneira que o composto A7-25, tris(1-metil-3-oxo-1-butenilóxi) ferro (I-II) (1 mg), NMP (0,3 ml) e THF (0,3 ml), n-PrMgBr (0,88 M, solução de THF, 0,291 ml) e cloreto de zinco (solução de THF a 0,5 M, 0,114 ml) foram adicionados a 0°C sob atmosfera de nitrogênio, e a mistura foi agitada a 0°C durante 10 minutos. A mistura reacional foi adicionada com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, e em seguida concentrada sob pressão reduzida. Os resíduos resultantes foram purificados por coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter o composto do título (4,5 mg, 38%).

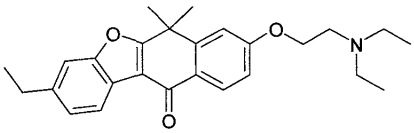
LCMS: m/z 420 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 5,77 minutos (condição de análise H)

[Exemplo 1194]

Composto GT22-2

8-(2-dietilamino-etóxi)-3-etil-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



Da mesma maneira que o composto GT22-2, o composto do título foi sintetizado.

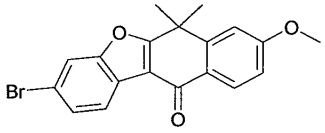
LCMS: m/z 406 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 5,12 minutos (condição de análise B)

[Exemplo 1195]

Composto GT23-1

3-bromo-8-metóxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



8-metóxi-6,6-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona (10,3 mg), que foi sintetizado do composto Z12 sob as mesmas condições do método para sintetização do composto GT20-5, foi misturado com brometo de cobre (I-I) (16,5 mg), MeOH (0,5 ml) e água (0,25 ml), e a mistura foi agitada e aquecida a 70 °C durante 2 horas. DCM foi adicionado à solução reacional para extração. A camada orgânica foi concentrada e purificada por coluna de sílica-gel para obter o composto do título (9,4 mg).

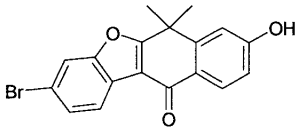
LCMS: m/z 371 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 7,55 minutos (condição de análise B)

[Exemplo 1196]

Composto GT23-2

3-bromo-8-hidróxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



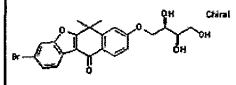
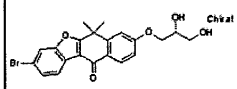
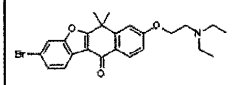
Da mesma maneira que o composto GT15-5, 3-bromo-8-metóxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona foi desprotegido para obter o composto do título.

LCMS: m/z 357 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,82 minutos (condição de análise A)

Os compostos descritos na seguinte tabela 42 foram sintetizados do composto GT23-2 de acordo com o método fornecido na tabela.

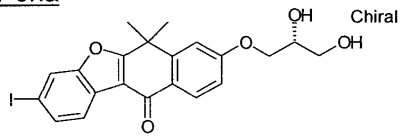
Tabela 42

Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z	Método
1197	GT23-3		3-Bromo-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-trihidróxi-butóxi-6H-benzo[*b*]nafto[2,3-*d*]furan-11-ona	C	2,30	461,0	T22-1-1 T22-2
1198	GT23-4		3-Bromo-8-((R)-2,3 dihidróxi-propóxi-6,6-dimetil-6H-benzo[*b*]nafto[2,3-*d*]furan-11-ona	A	5,42	431,0	A7-14-1 A7-14-
1199	GT23-s		3-Bromo-8-(2-dietilamino-etóxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[*b*]nafto[2,3-*d*]furan-11-ona	H	5,37	456,0	A7-17

[Exemplo 1200]

Composto GT24-1

8-((R)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-3-iodo-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



Ao 3-bromo-8-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona (15 mg, 0,032 mmol), CuI (6,2 mg, 0,032 mmol), NaI (9,6 mg, 0,064 mmol) e trans-N,N'-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (0,01 ml) foram adicionados e a mistura foi agitada durante 48 horas sob atmosfera de nitrogênio. A solução reacional foi diluída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, e em seguida concentrada sob pressão reduzida. Os resíduos resultantes foram purificados por coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano) para obter 8-((S)-

2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetóxi)-3-iodo-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona (16 mg, 97%), que foi em seguida desprotegido de acordo com o método de A-14-2 para fornecer o composto do título.

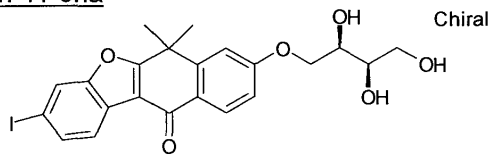
LCMS: m/z 479 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 4,26 minutos (condição de análise A)

[Exemplo 1201]

Composto GT24-2

3-iodo-6,6-dimetil-8-((2R,3R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona

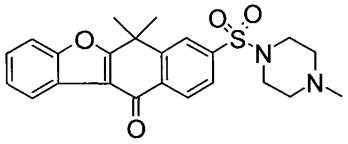


Da mesma maneira que o composto GT24-1, 3-iodo-8-[(4R,5R)-5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il metóxi]-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona foi sintetizado a partir de 3-bromo-8-[(4R,5R)-5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il metóxi]-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona. Subsequentemente, de acordo com o mesmo método como o composto T22-2, a desproteção foi realizada para obter o composto do título.

[Exemplo 1202]

Composto GT25-1

6,6-dimetil-8-(4-metil-piperazine-1-sulfonil)-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



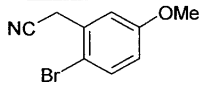
Usando o método para a preparação de composto B1, 6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-8-il éster de ácido trifluoro-metanossulfônico foi preparado a partir de 8-hidróxi-6,6-dimetil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona. Este éster de ácido trifluorometanossulfônico (205 mg), (2R)-1-[(1R)-1-[bis (1,1-dimetiletil)fosfino]etil]-2-(diciclo-

hexilfosfino)ferroceno (13 mg), acetato de paládio (6 mg), 2-trimetilsilanil-etanotiol (90 μL) e carbonato de potássio (85 mg) foram reagidos em DME para obter um produto (120 mg). À solução benzil álcool (90 μL) do produto (50 mg), solução de DCM de N-clorossuccinimida (90 mg) foi adicionada, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente. A solução reacional foi dividida entre água e acetato de etila, e a camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. À solução de DCM de sólido branco desse modo obtido, N-metilpiperazina (10 μL) foi adicionada e a mistura foi agitada. Os resíduos obtidos após a remoção do solvente por destilação foram purificados por TLC para obter o composto do título como um sólido branco (6 mg).

[Exemplo 1203]

Composto GT26-1

(2-bromo-5-metóxi-fenil)-acetonitrila



À solução de THF (1000 ml) de metil éster de ácido de 2-bromo-5-metóxi-benzoico (20 g, 81,6 mmol), a suspensão de THF (50 ml) de LAH (4,07 g, 102 mmol) foi adicionada sob resfriamento por gelo. A mistura foi agitada durante 30 minutos sob resfriamento por gelo. A solução reacional foi dividida entre solução aquosa saturada de Na_2SO_4 e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e concentrada sob pressão reduzida. Os resíduos resultantes foram dissolvidos em DCM (200 ml), e adicionados com TEA (12,51 ml, 89,76 mmol) e MsCl (6,63 ml, 85,68 mmol) sob resfriamento por gelo, seguido por agitação durante a noite em temperatura ambiente. A mistura reacional foi diluída com DCM, e lavada na ordem com 10% de solução aquosa de ácido cítrico, solução aquosa saturada de $NaHCO_3$ e salmoura saturada. Os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram dissolvidos em DMF (100 ml), e adicionados com a solução de DMF (500 ml) de NaCN (40 g, 81,6 mmol) sob resfriamento por gelo. Após agitação durante 2 horas sob resfriamento por gelo, a mistura reacional foi extraída com éter, lavada com salmoura saturada e seca sobre sulfato de magnésio. Os resíduos obtidos após concentração sob pressão

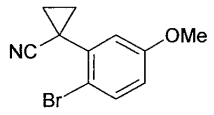
reduzida foram purificados por coluna de sílica-gel (hexano : acetato de etila = 10 : 1) para obter o composto do título (12,1 g, 67%).

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3, 82 (s, 3 H), 6, 77(d, 1 H), 7, 07 (s, 1 H), 7, 47 (d, 1 H)

[Exemplo 1204]

1-(2-bromo-5-metóxi-fenil)-ciclopropane carbonitrila

Composto GT26-2



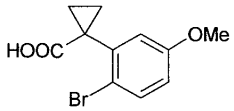
2-bromo-5-metóxi-fenil)-acetonitrila (12,2 g, 53,97 mmol) foi dissolvido em tolueno (50 ml), e adicionado com brometo de tetrabutilamônio (3,55 g, 10,79 mmol), dibromoetano (7,05 ml, 80,95 mmol) e 50% de solução aquosa de NaOH (50 ml) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura reacional foi adicionada com água e extraída com acetato de etila. Os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por coluna de sílica-gel (hexano : acetato de etila) para obter o composto do título (11,18 g, 82%).

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1, 33 (t, 1 H), 1, 76 (t, 1 H), 3, 79 (s, 3 H), 6, 75-6, 79(m, 1 H), 6, 89 (d, 1 H), 7, 47 (d, 1 H)

[Exemplo 1205]

Ácido carboxílico 1-(2-bromo-5-metóxi-fenil)-ciclopropano

Composto GT26-3



Carbonitrila de 1-(2-bromo-5-metóxi-fenil)-ciclopropano (3,0 g, 11,9 mmol) foi dissolvido em etileno glicol (30 ml). Após adição de KOH (2,1 g, 33,3 mmol) a ela, a mistura foi agitada e aquecida a 180 °C durante 7 horas. Após resfriamento, a mistura reacional foi adicionada com HCl a 1 N (90 ml). A mistura reacional foi extraída com éter, lavada com água e salmoura saturada e seca sobre sulfato de magnésio. Após concentração sob pressão reduzida, o composto do título foi obtido (12,3 g, 72%).

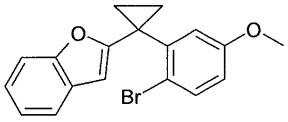
LCMS: m/z 272 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,03 minutos (condição de análise Y)

[Exemplo 1206]

Composto GT26-4

2-[1-(2-bromo-5-metóxi-fenil)-ciclopropil]-benzofurano



À solução de DCM (6 ml) de ácido carboxílico de 1-(2-bromo-5-metóxi-fenil)-ciclopropano (0,3 g, 1,1 mmol), DMF (2 gotas) e cloreto de oxalila (0,23 ml, 2,5 mmol) foram adicionados em temperatura ambiente, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Os resíduos obtidos da solução reacional após concentração sob pressão reduzida foram dissolvidos em tolueno (6 ml), adicionado com brometo de (2-hidroxibenzil)trifenilfosfônio (0,605 g, 1,32 mmol) e TEA (0,46 ml, 3,3 mmol), e a mistura resultante foi agitada e aquecida a 100 °C durante a noite. Os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por coluna de sílica-gel (hexano : DCM) para obter o composto do título (0,309 g, 81%).

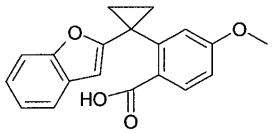
LCMS: m/z 343 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,55 minutos (condição de análise Y)

[Exemplo 1207]

Composto GT26-5

Ácido 2-(1-benzofuran-2-il-ciclopropil)-4-metóxi-benzoico



À solução de THF (3 ml) de 2-[1-(2-bromo-5-metóxi-fenil)-ciclopropil]-benzofurano (0,259 g, 0,75 mmol), n-BuLi foi adicionada a -78°C, e a mistura foi agitada a -78 °C durante 20 minutos. A seguir, a mistura foi

estimulada com gás de dióxido de carbono. A mistura reacional foi adicionada com solução saturada de NH_4Cl e extraída com acetato de etila. Os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por coluna de sílica-gel (DCM : MeOH) para obter o composto do título (0,163 g, 70%).

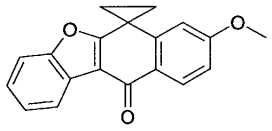
LCMS: m/z 309 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,67 minutos (condição de análise Y)

[Exemplo 1208]

Composto GT26-6

8-metóxi-11H-spiro[benzo[d]nafto[2,3-b]furan-6,1'-ciclopropan]-11-ona



À solução de DCM (10 ml) de ácido 2-(1-benzofuran-2-il-ciclopropil)-4-metóxi-benzoico (1,0 g, 3,24 mmol), anidrido de ácido trifluoro-acético (0,45 ml, 3,24 mmol) foi adicionado a -78°C, e a mistura foi agitada a -78°C durante 10 minutos, a -50°C durante 10 minutos, e a -30°C durante 20 minutos. A seguir, a mistura foi adicionada com água e extraída com DCM. Os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram lavados com DCM e hexano para obter o composto do título (0,163 g, 70%).

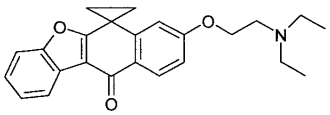
LCMS: m/z 291 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,90 minutos (condição de análise Y)

[Exemplo 1209]

Composto GT26-7

8-(2-(dietilamino)etóxi)-11H-spiro[benzo[d]nafto[2,3-b]furan-6,1'-ciclopropan]-11-ona



Da mesma maneira que o composto A6 e o composto A7-17, o

composto do título foi obtido a partir de 8-metóxi-11H-spiro[benzo[d]nafto[2,3-b]furan-6,1'-ciclopropan]-11-ona.

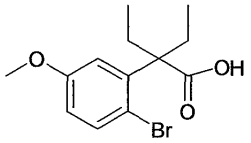
LCMS: m/z 376 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,65 minutos (condição de análise Y)

[Exemplo 1210]

Composto GT27-1

Ácido 2-(2-bromo-5-metóxi-fenil)-2-etil-butírico



Metil éster de ácido (2-bromo-5-metóxi-fenil)-acético (3,51 g, 13,5 mmol) foi dissolvido em DMF (4,5 ml), e adicionado com NaH (2,1 g, 67,7 mmol). Subsequentemente, 15-coroa-5 (1,38 ml, 6,8 mmol) e EtI (5,5 ml, 67,7 mmol) resfriado para 0°C foram adicionados à mistura. A mistura foi diluída com acetato de etila e lavada com água e salmoura saturada. Os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por coluna de sílica-gel (hexano-acetato de etila). Em seguida, o resultante foi dissolvido em etanol (80 ml) e água (80 ml), adicionado com KOH (91 g), e agitado a 140°C. A solução reacional foi extraída com acetato de etila, e lavado com água e salmoura saturada. Após concentração sob pressão reduzida, o composto alvo foi obtido (10,62 g, 78%).

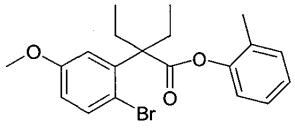
LCMS: m/z 301 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,07 minutos (condição de análise Y)

[Exemplo 1211]

Composto GT27-2

2-(2-Bromo-5-metóxi-fenil)-2-etil-butírico o-tolil éster de ácido



Composto GT27-1 (0,5 g, 1,66 mmol) foi dissolvido em DCM (10 ml), adicionado com DMF (2 gotas) e cloreto de oxalila (0,28 ml, 3,32 mmol),

e a mistura foi agitada durante 2 horas. A mistura reacional obtida após concentração sob pressão reduzida foi dissolvida em tolueno (5 ml), adicionado com DMAP (406 mg, 3,32 mmol), e a mistura foi aquecida sob refluxo. A mistura reacional foi extraída com acetato de etila, lavada com HCl a 1N, e salmoura saturada. Os resíduos obtidos após concentração sob pressão reduzida foram purificados por coluna de sílica-gel (hexano-acetato de etila) para obter o composto alvo (0,36 g, 86%).

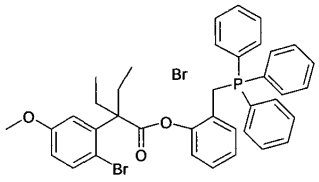
LCMS: m/z 393 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 3,03 min (condição de análise Y)

[Exemplo 1212]

Composto GT27-3

Sal de bromato de éster de 2-[(trifenil-phosphanil)-metil]-fenila de ácido 2-(2-bromo-5-metóxi-fenil)-2-etil-butírico

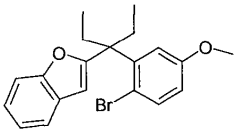


Composto GT27-2 (0,118 g, 0,302 mmol) foi dissolvido em tetracloreto de carbono (3 ml), adicionado com N-bromossuccinimida (54 mg, 0,302 mmol), e a mistura foi aquecida sob refluxo. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e os resíduos resultantes foram purificados por coluna de sílica-gel (acetato de etila-hexano). O produto foi dissolvido em tolueno (3 ml), adicionado com PPh_3 (77 mg, 0,302 mmol), e a mistura foi aquecida sob refluxo. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida para obter o composto alvo (130 mg, 57%).

[Exemplo 1213]

Composto GT27-4

2-[1-(2-Bromo-5-metóxi-fenil)-1-etil-propil]-benzofurano



À solução de tolueno (3 ml) de composto GT27-3 (0,14 g, 0,137

mmol), solução de tolueno (0,16 ml, 0,164 mmol) de LiHMDS a 1 M foi adicionada. A mistura foi aquecida e agitada durante 4 horas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e os resíduos resultantes foram purificados por coluna de sílica-gel (acetato de etila : hexano) para obter o composto do título (28 mg, 35%).

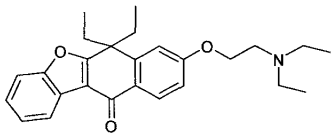
LCMS: m/z 373 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,73 min (condição de análise Y)

[Exemplo 1214]

Composto GT27-5

8-(2-Dietilamino-etóxi)-6,6-dietil-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



Da mesma maneira que o composto A7-17, o composto do título foi obtido de composto GT27-4.

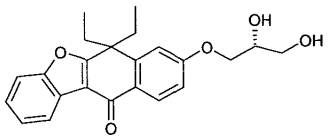
LCMS: m/z 407 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 1,92 min (condição de análise Y)

[Exemplo 1215]

Composto GT27-6

8-((R)-2,3-Di-hidróxi-propóxi)-6,6-dietil-6H benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona



Da mesma maneira que o composto A7-14-1 e o composto A7-14-2, o composto do título foi obtido de composto GT27-4.

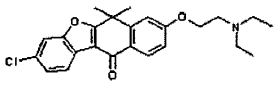
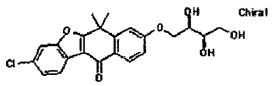
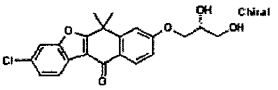
LCMS: m/z 381 $[M+H]^+$

Tempo de retenção de HPLC: 2,38 min (condição de análise Y)

Os compostos descritos na seguinte tabela 43 foram sintetizados de acordo com o método mostrado abaixo. De acordo com o método usado para a preparação de composto Z10, Z11 e Z12, 3-cloro-8-metóxi-6H-

benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona foi preparado de composto A2 e 2-bromo-5-clorofenol. Subsequentemente, desmetilação foi realizada de acordo com o método que é usado para a preparação de composto A6, e desse modo 3-cloro-8-hidróxi-6H-benzo[b]nafto[2,3-d]furan-11-ona foi obtido. A seguir, de acordo com a reação Mitsunobu que é usada para a preparação de composto A7-1 ou o método de alquilação que é usado para a preparação de A7-17, uma cadeia lateral correspondente foi introduzida e, se necessário, modificação de grupo funcional tal como desproteção, etc. foi realizada para preparar os compostos listados abaixo.

Tabela 43

Exemplo n°	Composto n°	Estrutura	Nome do composto	Condição de HPLC	Tempo de retenção	m/z
1216	GT28-1		3-cloro-8-(2-dietilamino-etóxi)-6,6-dimetil-6*H*-benzo[*b*]nafto[2,3-*d*]furan-11-ona	F	2,52	412,0
1217	GT28-2		3-cloro-6,6-dimetil-8-((2R, 3R)-2,3,4-tri-hidróxi-butóxi)-6*H*-benzo[*b*]nafto[2,3-*d*]furan-11-ona	H	5,39	417,0
1218	GT28-3		3-cloro-8-((R)-2,3-di-hidróxi-propóxi)-6,6-dimetil-6*H*-benzo[*b*]nafto[2,3-*d*]furan-11-ona	H	5,77	387,0

Método de teste farmacológico

1. Atividade de inibição de enzima ALK

A atividade de inibição de ALK foi medida seguindo uma atividade de inibição de fosforilação por peptídeo biotinilado (EGPWLEEEEE-AYGWMDF). Para a detecção de fosforilação do peptídeo biotinilado, a medição de fluorescência resolvida com o tempo foi realizada usando um anticorpo de tirosina anti-fosforilado rotulado com criptato de európio e estreptavidina conjugada a XL665, isto é, um derivado de aloficocianina. Da relação de inibição comparada ao grupo de controle que não compreende um composto teste, concentração inibitória de 50% (isto é, valor IC_{50}) foi calculada.

2. Medição de uma atividade de inibição do crescimento de célu-

la Karpas-299.

Os compostos teste foram serialmente diluídos com sulfóxido de dimetila, novamente diluído com salina tamponada por fosfato que é livre de qualquer Ca^{2+}, Mg^{2+} (x 50 diluição), e 10 μL da solução resultante foi aliquotada em uma placa de 96 cavidades. Cepa de célula de linfoma humano KARPAS-299 foi preparada em meio RPMI-1640 ao qual 10% soro fetal bovino foi adicionada para fornecer uma suspensão celular com a densidade celular de 10.000 células/190 μL. A suspensão celular resultante foi aliquotada para a placa (190 μL por cavidade) à qual o composto teste já foi adicionado, e a placa foi mantida em um incubador de gás de dióxido de carbono a 5% a 37°C. Noventa e seis horas depois, 10 μL de WST-8 (fabricado por Dojindo Laboratories) foram adicionados a cada cavidade, e subsequentemente a absorvência foi medida a 450 nm. Da relação de inibição sobre o crescimento celular que foi obtido a partir da adição de um composto teste comparado ao grupo de controle sem nenhuma adição, 50% de concentração inibitória de crescimento (isto é, valor de IC_{50}) do composto teste foram calculados. Os resultados são sumariados nas Tabelas 44 a 49.

Tabela 44

Exemplos	IC50 de atividade de inibição de ALK (μM)	IC_{50} Atividade inibitória sobre o crescimento de célula Karpas-299 (μM)
123 (Composto B2-27)	0,00228	0,0138
177 (Composto B4-7)	0,00084	0,0105
178 (Composto B4-8)	0,00153	0,0214
304 (Composto F5-11)	0,00081	0,0061
338 (Composto F5-43)	0,00032	0,0086
341 (Composto F5-46)	0,01056	0,0289
364 (Composto F6-18)	0,00177	0,0231
366 (Composto F6-20)	0,0053	0,0093
372 (Composto G6)	0,03074	0,1682
380 (Composto H6-2)	0,00053	0,0062
429 (Composto J7-10-2)	0,00083	0,0303
543 (Composto O8-5)	0,00032	0,03
550 (Composto O9-7)	0,00090	0,0044
735 (Composto Z7)	0,09385	1,1924

Exemplos	IC50 de atividade de inibição de ALK (μM)	IC_{50} Atividade inibitória sobre o crescimento de célula Karpas-299 (μM)
516 (Composto N6-2)	0,003906748	0,0248
725 (Composto X5)	0,687683357	2,8765
882 (Composto AZ7-10)	0,000493765	0,005769
916 (Composto DZ7-1)	0,001836659	0,357381
937 (Composto EZ9-3)	0,006473484	0,056914
939 (Composto EZ9-5)	0,399865279	13,421227
1175 (Composto GT18-4)	0,093	2,012

Tabela 45

Exemplo n°	Composto	IC_{50} de Atividade de inibição de ALK (μM)
13	A7-1	0,052707597
14	A7-2	0,006159417
38	A7-20	0,026183852
39	A7-21	0,017713716
40	A7-22	0,030434111
41	A7-23	0,029469872
45	A8-2	0,008009528
47	A8-4	0,010253392
51	A8-6-3	0,097920152
52	A8-7	0,045959643
55	A8-10	0,00673264
57	A8-12	0,003594618
63	A8-18	0,016005139
65	A8-20	0,0029
67	A9-1	0,004943
70	A9-3-2	0,007649647
73	A9-6-2	0,001398207
74	A9-7	0,0034607
76	A9-9	0,017148495
78	A9-11	0,051123952
79	A9-12	0,017501168
83	A9-15-2	0,0035
84	A9-16	0,08468
90	B2-1	0,033572
100	B2-9	0,016225317

Exemplo n°	Composto	IC_{50} de Atividade de inibição de ALK (μM)
101	B2-10	0,039433518
102	B2-11	0,072607257
104	B2-13	0,001681324
109	B2-16-3	0,000980809
117	B2-23	0,005436966
118	B2-24	0,014834642
122	B2-26-2	0,007278245
124	B2-28	0,059632226
128	B3-2-2	0,003183521
130	B3-4	0,063798146
135	B3-9	0,01492317
137	B3-11	0,071084446
141	B3-14	0,011893599
142	B3-15	0,030133825
143	B3-16	0,027324427
146	B3-19	0,010369469
147	B3-20	0,026851192
149	B3-22	0,272356381
150	B3-23	0,023088404
151	B3-24	0,003610645
157	B3-27-2	0,002114607
158	B3-28	0,042375341
159	B3-29	0,006002322
165	B3-34	0,006783031
166	B3-35	0,003473067
168	B3-37	0,011859342
179	B4-9	0,002000975
187	CC4-2	0,096115639
189	C1-1	0,051102036
206	C4-9	0,005101172
210	C4-13	0,008752733
212	C4-15	0,009616778
226	D1	0,000991134
227	D2	0,003611773
228	D3-1	0,006279559
245	E4-5	0,009450575

Exemplo n°	Composto	IC_{50} de Atividade de inibição de ALK (μM)
256	E5-2	0,00133756
264	E6-2	0,006668071
265	E6-3	0,008113087
268	F1-3	0,005054399
277	F3-6-2	0,000167996
283	F4-1-1	0,001625048
286	F4-3	0,000951804
290	F4-7	0,001133931
293	F4-10	0,002098847
298	F5-5	0,002385717
300	F5-7	0,002575475
306	F5-13	0,002051837
314	F5-20	0,000996109
319	F5-25	0,000881378
322	F5-28	0,01227125
331	F5-36-2	0,001778367
334	F5-39	0,014824288

Tabela 46

Exemplo n°	Composto	IC_{50} de Atividade de inibição de ALK (μM)
340	F5-45	0,000579745
346	F5-51	0,002610782
350	F6-4	0,00715425
353	F6-7	0,020276801
355	F6-9	0,001092627
358	F6-12	0,015047658
359	F6-13	0,000399685
389	H9-3	0,002622129
403	I6-4	0,000391036
407	I7-1	0,001863642
421	J7-3	0,015290853
422	J7-4	0,004631153
423	J7-5	0,012009506
424	J7-6	0,001570404
426	J7-8	0,001170682
431	J7-11-2	0,01172814
435	J7-15	0,02319
437	J7-17	0,007091939

Exemplo n°	Composto	IC_{50} de Atividade de inibição de ALK (μM)
438	J8-1	0,012517614
443	J8-6	0,00396
455	JJ5	0,862941682
458	JJ7-2	0,028993627
461	JJ9-1	0,004337558
465	JJ10-1	0,492725332
472	K6	0,029284532
486	K10-5	0,000589765
501	L10-2	0,00160
508	M6-2	0,006136762
517	N6-3	0,03272871
519	N6-5	0,026853329
531	O5-4	0,00431
546	O9-3	0,00086
571	Q8	0,005719259
579	R8-2	0,000769618
591	S4	1,664818863
599	S8-2	0,04064
601	S9-2	0,000456356
607	T2-1	0,432812267
618	T6-1	0,614075453
621	T6-4	0,341433432
628	T11	0,271479209
630	T12-2	0,15422
633	T13-3	0,16211
637	T13-7	0,16821
639	T13-9	0,16189
645	T14-5	0,41327
650	T14-10	0,18923
654	T16-1	0,01951
657	T16-4	0,07941
668	T21	0,8521
671	T22-1-1	0,151061541
678	T22-7	2,8135
679	T22-8	0,583
686	T26-2	0,08320
702	U8-6-2	0,00260
704	U8-7-2	0,00604

Exemplo n°	Composto	IC_{50} de Atividade de inibição de ALK (μM)
706	U8-8-2	0,35976
707	U8-8-3	0,84884
709	U10-1	0,55215
711	U11	0,00193
720	W4-2	0,13445
730	Y5-2	0,554738402
751	K10-10	0,0085
753	K10-12	0,0022
755	K10-14	0,0118
758	K10-17	0,1422
760	K10-19	0,0015
762	L10-3	0,0099
770	L10-11	0,0231
776	B3-42	0,0042
786	E9-4	0,0004
790	E9-8	0,0075
796	F4-11	0,0003
822	PR11-6	0,0003
823	PR11-7	0,0003
824	PR9-9	0,0142
829	PR9-13	0,0007
832	PR11-11	0,0006
846	PR9-25	0,021743738
847	PR11-14	0,001890642

Tabela 47

Exemplo n°	Composto	IC_{50} de atividade de inibição de ALK (μM)
849	PR11-16	0,000813047
864	LB5-1	0,424843491
866	LB5-3	2,398295
875	AZ7-3	0,113911239
892	AZ7-20	0,009369855
893	AZ7-21	0,142933634
920	DZ7-5	0,326374265
938	EZ9-4	0,300760062
949	GT2-6	1,3255
956	GT2-13	0,1617
960	GT3-2	5,9473
962	GT3-4	1,0829

Exemplo n°	Composto	IC_{50} de atividade de inibição de ALK (μM)
963	GT3-5	4,224
967	GT3-9	0,8981
970	GT3-12	1,6214
972	GT4-1	0,29
973	GT4-2	0,104
981	GT5-8	2,9743
982	GT5-9	21,3078
983	GT5-10	3,2
994	GT5-21	1,2466
995	GT6-1	12,9519
996	GT6-2	12,9704
997	GT6-3	0,575
998	GT6-4	4,3855
999	GT6-5	3,9
1000	GT6-6	5,4
1001	GT6-7	3,7
1004	GT6-10	0,9
1005	GT6-11	1,4385
1007	GT6-13	0,7526
1008	GT6-14	4,8429
1013	GT8-3	0,93
1017	GT9-3	0,3785
1019	GT9-5	0,77
1030	GT11-8	5,9346
1031	GT11-9	7,7947
1034	GT11-12	2,076
1035	GT11-13	1,6274
1039	GT11-17	0,7938
1042	GT11-20	0,5083
1043	GT11-21	2,2822
1047	GT11-25	1,9038
1048	GT11-26	5,3708
1050	GT11-28	3,2813
1051	GT11-29	1,811
1052	GT11-30	4,0931
1054	GT11-32	7,0451
1059	GT11-37	2,7739
1060	GT11-38	1,1587

Exemplo n°	Composto	IC_{50} de atividade de inibição de ALK (μM)
1061	GT11-39	1,0914
1065	GT11-43	3,7028
1066	GT11-44	3,1203
1072	GT11-50	3,3428
1073	GT11-51	2,547
1074	GT11-52	1,2588
1081	GT11-59	1,0586
1083	GT11-61	0,7928
1085	GT11-63	0,9013
1086	GT11-64	0,3127
1087	GT11-65	0,206
1090	GT12-3	0,8541
1096	GT12-9	5,7571
1102	GT13-3	0,4209
1105	GT13-6	0,3894
1113	GT13-14	0,1571
1114	GT13-15	0,7
1117	GT13-18	2,2
1118	GT13-19	0,5
1119	GT13-20	0,42
1125	GT13-26	0,028
1126	GT13-27	3,0645
1127	GT13-28	5,6311
1128	GT13-29	17,4641
1129	GT13-30	0,51
1130	GT13-31	0,54
1164	GT16-5	0,4149
1177	GT18-6	0,7527
1185	GT20-6	1,8

Tabela 48

Exemplo n°	Composto	IC_{50} de atividade inibitória sobre o crescimento de célula Karpas-299 (μM)
15	A7-3	0,1138
17	A7-5	0,6268
19	A7-7	0,3293
21	A7-9	0,2037
22	A7-10	0,3031

Exemplo n°	Composto	IC_{50} de atividade inibitória sobre o crescimento de célula Karpas-299 (μM)
25	A7-12	0,1119
46	A8-3	0,0866
56	A8-11	0,0677
58	A8-13	0,0226
60	A8-15	0,2322
61	A8-16	0,0345
62	A8-17	0,1269
64	A8-19	0,0726
66	A8-21	0,1050
68	A9-2	0,1372
72	A9-5	0,0523
93	B2-4	0,0365
138	B3-12	1,4358
154	B3-25-3	0,7298
155	B3-26	1,3613
160	B3-30	0,2282
163	B3-32	0,0652
167	B3-36	0,0390
174	B4-4	0,0812
229	D3-2	0,9700
230	D3-3	0,1320
244	E4-4	0,1090
257	E5-3	0,1895
260	E5-6	0,0527
273	F3-3	0,0162
287	F4-4	0,0071
289	F4-6	0,0291
291	F4-8	0,0221
292	F4-9	0,0650
294	F5-1	0,0091
297	F5-4	0,0018
301	F5-8	0,0297
302	F5-9	0,0043
303	F5-10	0,0135

Exemplo n°	Composto	IC_{50} de atividade inibitória sobre o crescimento de célula Karpas-299 (μM)
309	F5-15-2	0,0098
310	F5-16	0,0042
315	F5-21	0,0663
316	F5-22	0,0066
323	F5-29	0,0076
325	F5-31	0,0727
326	F5-32	0,0240
335	F5-40	0,0256
336	F5-41	0,1491
339	F5-44	0,0060
348	F6-2	0,0295
351	F6-5	0,0274
352	F6-6	0,0364
357	F6-11	0,0776
359	F6-13	0,0079
420	J7-2-3	0,0295
434	J7-14	0,5567
446	J9-3	0,0532
467	JJ10-3	6,0632
488	K10-7	0,0518
518	N6-4	0,1224
562	P5	27,7670
605	T1-1	1,8669
636	T13-6	1,2901
640	T13-10	1,3775
642	T14-2	0,6324
646	T14-6	1,9418
649	T14-9	1,08
656	T16-3	2,25
672	T22-1-2	1,7820
680	T23-1	4,2526
681	T23-2	7,0799
688	T27-2	0,9970
689	U5	0,1217

Exemplo n°	Composto	IC_{50} de atividade inibitória sobre o crescimento de célula Karpas-299 (μM)
695	U8-3-2	0,6773
698	U8-4-3	1,10
700	U8-5-2	0,3573
708	U9	0,4070
710	U10-2	0,94

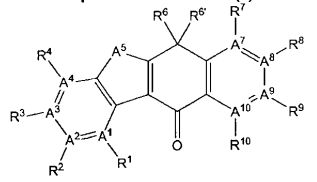
Tabela 49

Exemplo n°	Composto	IC_{50} de atividade inibitória sobre o crescimento de célula Karpas-299 (μM)
764	L10-5	0,019
766	L10-7	0,037
767	L10-8	0,024
769	L10-10	0,159
773	B3-40	0,022
787	E9-5	0,041
792	E9-9	0,004
793	PR11-20	0,020313
794	PR11-21	0,06439
827	PR9-11	0,036
839	PR9-20	0,018772
844	PR9-23	0,020492
845	PR9-24	0,067888
850	PR11-17	0,005766
852	PR11-19	0,034632
865	LB5-2	1,287666
878	AZ7-6	1,126471
896	AZ7-24	0,054
935	EZ9-1	16,635
941	W4-4	0,116
976	GT5-3	1,868
979	GT5-6	8,231
980	GT5-7	17,135
984	GT5-11	1,957
985	GT5-12	19,989
986	GT5-13	1,332
987	GT5-14	3,787
990	GT5-17	2,359
991	GT5-18	4,255

Exemplo n°	Composto	IC_{50} de atividade inibitória sobre o crescimento de célula Karpas-299 (μM)
993	GT5-20	6,081
1020	GT9-6	2,655
1115	GT13-16	7,875
1123	GT13-24	3,951
1124	GT13-25	5,511
1131	GT13-32	2,501
1132	GT13-33	10,887

REIVINDICAÇÕES

1. Composto ou sal ou solvato do mesmo, caracterizado pelo fato de que é representado pela fórmula (I):



(I)

em que,

A^1, A^2, A^3, A^4, A^7, A^8, A^9 e A^{10} todos representam C, ou qualquer um de A^2, A^3, A^4, A^7, A^8 e A^9 representa N (com a condição de que, quando ele representar N, nenhum substituinte exista, portanto) e os restantes representam C;

A^5 é selecionado de NR^5, O e S;

R^1 e R^{10} cada qual independentemente representa [1] um átomo de hidrogênio, [2] um grupo ciano, [3] um átomo de halogênio ou [4] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por grupos(s) hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros;

R^2 é selecionado do grupo que consiste em:

(1) um átomo de hidrogênio,

(2) um grupo C_{1-8} alquila,

(3) um grupo C_{2-8} alquenila,

(4) um grupo C_{2-8} alquinila,

(5) um grupo ciano,

(6) um átomo de halogênio,

(7) um grupo (C_{1-8} alquil) $_{m2}$-amino que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alquilsulfonila,

m2: 0~2, e

(8) um grupo nitro;

R^3 é selecionado do grupo que consiste em:

(1) um átomo de hidrogênio,

(2) um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por [1] átomo(s) de halogênio, [2] grupo(s) hidróxi ou [3] grupo(s) C_{1-8} alcóxi,

(3) um grupo C_{6-10} arila,

(4) um grupo ciano,

(5) um grupo C_{1-8} alcanoíla que pode ser substituído por grupo(s) C_{6-10} arila,

(6) um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m3a}$-aminocarbonila que pode ser substituído por um ou mais R^{3A},

R^{3A}: [1] um grupo C_{6-10} arila, [2] um grupo C_{1-8} alcóxi, [3] um grupo heteroarila de 5 a 14 membros, ou [4] um grupo C_{6-10} arilsulfonila,

m3a: 0~2,

(7) um grupo hidroxicarbonila,

(8) um grupo C_{1-8} alcoxicarbonila que pode ser substituído por [1] grupo(s) hidróxi ou [2] grupos(s) C_{1-8} alcóxi,

(9) um átomo de halogênio,

(10) um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m3b}$-amino que pode ser substituído por grupo(s) C_{6-10} arila,

m3b: 0~2,

(11) um grupo C_{1-8} alquilcarbonil $(C_{0-8}$ alquil) amino que pode ser substituído por [1] grupos C_{6-10} arila, ou [2] grupo(s) C_{6-10} arilóxi,

(12) um grupo C_{6-10} arilcarbonil $(C_{0-8}$ alquil) amino que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alquila que pode ser substituído por átomo(s) de halogênio,

(13) um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m3c}$-aminocarbonil $(C_{0-8}$ alquil) amino que pode ser substituído por grupos C_{6-10} arila,

m3c: 0~2,

(14) um grupo nitro,

(15) um grupo hidróxi,

(16) um grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por um ou mais R^{3B},

R^{3B}: [1] um grupo hidróxi, [2] um grupo C_{1-8} alcóxi, [3] um grupo C_{6-10} aril $(C_{0-8}$ alquil) aminocarbonila, [4] um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m3d}$-amino, ou [5] um átomo de halogênio,

m3d: 0~2,

(17) um grupo heterocicloalquilóxi de 4 a 10 membros,

(18) um grupo heteroarilóxi de 5 a 14 membros,

(19) um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m3e}$-aminocarbonilóxi que pode ser substituído por grupo(s) C_{6-10} arila

m3e: 0~2,

(20) um grupo heterocicloalquilcarbonila contendo nitrogênio de 4 a 10 membros,

(21) um grupo C_{1-8} alquilsulfonilóxi que pode ser substituído por átomo(s) de halogênio,

(22) um grupo C_{1-8} alquiltio,

(23) um grupo C_{1-8} alquilsulfonila que pode ser substituído por grupo(s) C_{6-10} arila,

(24) um grupo heteroarila de 5 a 14 membros que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alquila que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alcóxi,

(25) um grupo C_{1-8} alcoxicarbonil (C_{0-8} alquil) amino que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alcóxi,

(26) um grupo C_{6-10} ariloxicarbonil (C_{0-8} alquil) amino que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alquila que pode ser substituído por átomo(s) de halogênio,

(27) um grupo C_{6-10} aril (C_{0-8} alquil) aminocarbonil (C_{0-8} alquil) amino que pode ser substituído por um ou mais R^{3C},

R^{3C}: [1] um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por átomo(s) de halogênio, ou [2] um grupo C_{1-8} alcóxi,

(28) um grupo C_{3-8} cicloalquil (C_{0-8} alquil) aminocarbonilóxi, e

(29) um grupo C_{6-10} aril (C_{0-8} alquil) aminocarbonilóxi que pode ser substituído por substituinte(s) selecionado do grupo que consiste em [1] um grupo C_{1-8} alquila e [2] um grupo C_{1-8} alcóxi;

R^4 é selecionado do grupo que consiste em:

(1) um átomo de hidrogênio,

(2) um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por átomo(s) de halogênio,

(3) um grupo C_{2-8} alquenila,

(4) um grupo C_{2-8} alquinila,

(5) um grupo C_{3-8} cicloalquila,

(6) um grupo ciano,

(7) um grupo aminocarbonila,

(8) um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m4a}$-aminocarbonila,

m4a: 1~2,

(9) um grupo hidroxicarbonila,

(10) um grupo C_{1-8} alcoxicarbonila,

(11) um átomo de halogênio,

(12) um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m4b}$- amino,

m4b: 0~2,

(13) um grupo hidróxi, e

(14) um grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por grupo(s) hidróxi;

R^5 é selecionado do grupo que consiste em:

(1) um átomo de hidrogênio,

(2) um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por um ou mais R^{5A},

R^{5A}: [1] um grupo hidroxicarbonila, [2] um grupo C_{1-8} alcoxicarbonila, [3] um grupo hidróxi, [4] um grupo C_{1-8} alcóxi, [5] um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m5}$-amino, [6] um grupo C_{6-10} arila, ou [7] um grupo C_{1-8} alquiltio,

m5: 0~2,

(3) um grupo C_{2-8} alquenila,

(4) um grupo C_{2-8} alquinila,

(5) um grupo C_{3-8} cicloalquila, e

(6) um grupo C_{1-8} alquilsulfonila;

R^6 e $R^{6'}$ são cada qual independentemente selecionado do grupo que consiste em:

(1) um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por átomo(s) de halogênio,

(2) um grupo C_{2-8} alquenila, e

(3) um grupo C_{2-8} alquinila; ou

R^6 e $R^{6'}$ são considerados juntos com os átomos de carbono aos quais eles são ligados para formar:

(4) um grupo C_{3-8} cicloalquila, ou

(5) um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alquil C_{6-10} aril sulfonila que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alquila;

R^7 é selecionado do grupo que consiste em:

(1) um átomo de hidrogênio,

(2) um átomo de halogênio,

(3) um grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por um ou mais R^{7A},

R^{7A}: [1] um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m7a}$-amino, [2] um hidróxi, [3] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por grupos C_{1-8} alquila,

m7a: 0~2,

(4) um grupo C_{1-8} alquilsulfonila,

(5) um grupo nitro, e

(6) um grupo hidroxila;

R^8 é selecionado do grupo que consiste em:

(1) um átomo de hidrogênio,

(2) um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por um ou mais R^{8A},

R^{8A}: [1] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais R^{8A1}, [2] um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8a}$-amino que pode ser substituído por um átomo de halogênio, ou [3] um grupo hidróxi,

m8a:0~2,

R^{8A1}: [1] um grupo C_{1-8} alquila, [2] um grupo C_{1-8} alquilsulfonila, [3] um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8b}$- aminossulfonila, [4] um grupo oxo, [5] um C_{1-8} alcoxicarbonila, ou [6] um C_{1-8} alcoxicarbonila (C_{0-8} alquil) aminossulfonila,

m8b: 0~2,

(3) um grupo C_{2-8} alquenila,

(4) um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais R^{8B},

R^{8B}:

<1> um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por um ou mais R^{8B1},

<2> um grupo C_{2-8} alquenila,

<3> um grupo C_{2-8} alquinila,

<4> um grupo C_{3-8} cicloalquila que pode ser substituído por [1] grupo(s) ciano ou [2] grupos C_{1-8} alquila,

<5> um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais R^{8B2},

<6> um grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por substituinte(s) selecionado do grupo que consiste em [1] um grupo C_{1-8} alcóxi e [2] um grupo C_{3-8} cicloalquila,

<7> um grupo C_{1-8} alcoxicarbonila,

<8> um grupo C_{1-8} alquilsulfonila,

<9> um grupo heteroarilsulfonila de 5 a 14 membros,

<10> um grupo oxo,

<11> um grupo ciano,

<12> um grupo C_{1-8} alcanoíla que pode ser substituído por um ou mais R^{8B3},

<13> um grupo C_{3-8} cicloalquilcarbonila,

<14> um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8c}$-aminossulfonila,

<15> um grupo C_{1-8} alquilsulfonila (C_{0-8} alquil) amino,

<16> um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8d}$-amino que pode ser substituído por um ou mais R^{8B4},

<17> um grupo hidróxi,

<18> um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8e}$-aminocarbonila, ou

<19> um grupo C_{1-8} alcoxicarbonil (C_{0-8} alquil) amino

m8c: 0~2

m8d: 0~2

m8e: 0~2

R^{8B1}: [1] um grupo C_{3-8} cicloalquila, [2] um grupo hidróxi, ou [3] um grupo C_{1-8} alcóxi(s),

R^{8B2}: [1] um átomo de halogênio, [2] um grupo C_{1-8} alquila, [3] um grupo oxo, [4] um grupo hidróxi, ou [5] um átomo de deutério,

R^{8B3}: um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8f}$-amino,

m8f: 0~2,

R^{8B4}: [1] um grupo C_{3-8} cicloalquila, ou [2] um grupo hidróxi,

(5) um grupo heteroarila de 5 a 14 membros que pode ser substituído por um grupo C_{1-8} alquila,

(6) um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8g}$-aminocarbonila que pode ser substituído por um ou mais R^{8C},

m8g: 0~2,

R^{8C}:[1] um grupo hidróxi, [2] um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8h}$-amino que pode ser substituído por substituinte(s) selecionado do grupo que consiste em <1> um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8i}$-aminossulfonila, <2> um grupo C_{1-8} alquilsulfonila, <3> um grupo C_{1-8} alcoxicarbonila e <4> um grupo C_{1-8} alcoxicarbonil(C_{0-8} alquil) aminossulfonila, [3] um grupo C_{1-8} alquilsulfonila , ou [4] um grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por um grupo hidróxi,

m8h: 0~2,

m8i: 0~2,

(7) um grupo heterocicloalquil (C_{0-8} alquil) aminocarbonila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por grupo(s) oxo,

(8) um grupo heterocicloalquilcarbonila contendo nitrogênio de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais R^{8D},

R^{8D}: [1] um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por um ou mais R^{8D1}, [2] um grupo hidróxi, [3] um grupo C_{1-8} alquilsulfonila , ou [4] um grupo C_{1-8} alcoxicarbonila,

R^{8D1}: [1] um grupo hidróxi, ou [2] um grupo C_{1-8} alcóxi,

(9) um grupo hidroxicarbonila,

(10) um grupo C_{0-8} alcóxi (C_{0-8} alquil) aminocarbonila que pode ser substituído por grupo(s) hidróxi,

(11) um átomo de halogênio,

(12) um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8j}$-amino que pode ser substituído por um ou mais R^{8H},

m8j: 0~2,

R^{8H}: [1] um grupo hidróxi, ou [2] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros,

(13) um grupo hidroxila,

(14) um grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por um ou mais R^{8E},

R^{8E}:

<1> um grupo hidróxi,

<2> átomo de halogênio,

<3> um grupo hidroxicarbonila,

<4> um grupo C_{1-8} alcoxicarbonila,

<5> um grupo heterocicloalquilcarbonila contendo nitrogênio de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais R^{8E1},

<6> um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8k1}$-amino que pode ser substituído por um ou mais R^{8E2},

m8k1: 0~2,

<7> um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais R^{8E3},

<8> um grupo heteroarila de 5 a 14 membros,

<9> um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8k2}$-aminocarbonila que pode ser substituído por um ou mais R^{8E6},

m8k2: 0~2,

<10> um grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por um ou mais R^{8E7},

<11> um grupo C_{1-8} alquiltio,

<12> um grupo C_{1-8} alquilsulfinila,

<13> um grupo C_{1-8} alquilsulfonila,

R^{8E1}:

<1> um grupo C_{1-8} alcoxicarbonila,

<2> um grupo C_{1-8} alcanoíla,

<3> um grupo C_{1-8} alquilsulfonila,

<4> um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8k3}$-aminossulfonila,

m8k3: 0~2, ou

<5> um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros,

R^{8E2}:

<1> um grupo hidróxi,

<2> um grupo C_{1-8} alcoxicarbonila que pode ser substituído por átomo(s) de halogênio,

<3> um grupo C_{3-8} cicloalquila que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alquila que pode ser substituído por grupo(s) hidróxi,

<4> um grupo C_{1-8} alcanoíla que pode ser substituído por substituinte(s) selecionado do grupo que consiste em [1] um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8k4}$-amino e [2] um átomo(s) de halogênio,

m8k4: 0~2,

<5> um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8k5}$-aminocarbonila,

m8k5: 0~2,

<6> um grupo C_{1-8} alquilsulfonila,

<7> um grupo heterocicloalquilsulfonila contendo nitrogênio de 4 a 10 membros que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alquila,

<8> um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8k6}$-aminossulfonila que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alcoxicarbonila,

m8k6: 0~2, ou

R^{8E3}:

<1> um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por substituinte(s) selecionado do grupo que consiste em [1] um grupo hidróxi e [2] um grupo C_{1-8} alquilcarbonilóxi,

<2> um grupo C_{1-8} alquilcarbonilóxi,

<3> um grupo hidróxi,

<4> um grupo C_{3-8} cicloalquila,

<5> um grupo C_{1-8} alcóxi,

<6> um grupo C_{1-8} alcoxicarbonila,

<7> um grupo C_{1-8} alquilsulfonila,

<8> um grupo (C_{1-8} alquil)$_{m8k8}$-aminocarbonila

m8k8: 0~2,

<9> um grupo C_{1-8} alcanoíla que pode ser substituído por grupo(s) hidróxi,

<10> um grupo oxo, ou

<11> um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por substituinte(s) selecionado do grupo que consiste em [1] um grupo C_{1-8} alcanoíla, [2] um grupo C_{1-8} alcoxicarbonila e [3] um grupo C_{1-8} alquilsulfonila,

R^{8E6}:

<1> um grupo C_{2-8} alquenilcarbonilóxi,

<2> um grupo hidróxi,

<3> um grupo ciano,

<4> um grupo (C_{1-8} alquil)$_{m8k9}$-amino que pode ser substituído por grupo(s) hidróxi

m8k9: 0~2,

<5> um grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por grupo(s) hidróxi,

<6> um grupo C_{1-8} alquilcarbonilóxi,

<7> um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por grupos C_{1-8} alquila, ou

<8> um grupo heteroarila de 5 a 14 membros,

R^{8E7}:

<1> um grupo hidróxi, ou

<2> um grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por grupo(s) hidróxi,

(15) um grupo heterocicloalquilóxi de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais R^{8F},

R^{8F}:

<1> um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por um ou mais R^{8F1},

<2> um grupo C_{3-8} cicloalquila,

<3> um grupo C_{1-8} alcanoíla que pode ser substituído por átomo(s) de halogênio,

<4> um grupo C_{1-8} alquilcarbonilóxi,

<5> um grupo C_{1-8} alcoxicarbonila,

<6> um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais R^{8F2},

<7> um grupo C_{1-8} alquil sulfonila,

<8> um grupo hidróxi, ou

[9] um grupo C_{6-10} arila,

R^{8F1}: [1] um grupo hidróxi, [2] um grupo C_{1-8} alcóxi, ou [3] um átomo de halogênio,

R^{8F2}: [1] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros, [2] um grupo C_{1-8} alcoxicarbonila, ou [3] um grupo C_{1-8} alquilsulfonila,

(16) um grupo heteroarilóxi de 5 a 14 membros,

(17) um grupo heterocicloalquilcarbonilóxi de 4 a 10 membros,

(18) um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8l1}$-aminossulfonilóxi,

m8l1: 0~2,

(19) um grupo C_{1-8} alquil tio que pode ser substituído por [1] grupo(s) $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8l2}$-amino, [2] grupo(s) hidróxi ou [3] grupo(s) hidroxicarbonila,

m8l2: 0~2,

(20) um grupo C_{1-8} alquilsulfonila que pode ser substituído por um ou mais R^{8G},

R^{8G}: [1] um grupo hidroxicarbonila, [2] um grupo hidróxi, ou [3] um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8l3}$-amino,

m8l3: 0~2,

(21) um grupo heterocicloalquilsulfonilóxi contendo nitrogênio de 4 a 10 membros que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alquila,

(22) um grupo C_{2-8} alquenilóxi, e

(23) um grupo C_{1-8} alquilsulfonilóxi que pode ser substituído por átomo(s) de halogênio;

R^9 é selecionado do grupo que consiste em:

(1) um átomo de hidrogênio,

(2) um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por um ou mais R^{9A},

R^{9A}: [1] um grupo C_{3-8} cicloalquila, [2] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais R^{9A1}, [3] um grupo hidróxi, [4] um grupo C_{1-8} alcóxi, ou [5] um grupo hidroxicarbonila,

R^{9A1}: [1] um grupo C_{1-8} alquila, [2] um grupo C_{3-8} cicloalquila, ou [3] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros,

(3) um grupo C_{2-8} alquenila que pode ser substituído por um ou mais R^{9B},

R^{9B}: [1] um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m9a}$-amino, [2] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais grupo(s) R^{9B1},

R^{9B1}: [1] um grupo C_{3-8} cicloalquila, ou [2] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros,

m9a: 0~2,

(4) um grupo C_{2-8} alquinila que pode ser substituído por um ou mais R^{9C},

R^{9C}: [1] um grupo C_{1-8} alcóxi, [2] um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m9b}$-amino que pode ser substituído por grupo(s) C_{6-10} arila, [3] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais R^{9C1}, [4] um grupo C_{3-8} cicloalquila, [5] um grupo hidróxi, [6] um grupo hidroxicarbonila, ou [7] um C_{1-8} alquiloxicarbonila,

m9b: 0~2,

R^{9C1}: [1] um grupo C_{3-8} cicloalquila, [2] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros, ou [3] um grupo oxo,

(5) um grupo C_{3-8} cicloalquila,

(6) um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais R^{9D},

R^{9D}: [1] um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por

grupo(s) hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros, [2] um grupo C_{3-8} cicloalquila, [3] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros, ou [4] um grupo C_{1-6} alquilsulfonila, ou [5] um grupo C_{1-8} alcoxicarbonila,

(7) um grupo C_{6-10} arila que pode ser substituído por um ou mais R^{9E},

R^{9E}: [1] um átomo de halogênio, [2] um grupo hidróxi, [3] um grupo hidroxicarbonila, ou [4] um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por grupo(s) hidróxi, ou [5] um grupo C_{1-8} alcóxi,

(8) um grupo heteroarila de 5 a 14 membros que pode ser substituído por grupos C_{1-8} alquila,

(9) um grupo ciano,

(10) um grupo C_{1-8} alcanoíla,

(11) um grupo heterocicloalquilcarbonila contendo nitrogênio de 4 a 10 membros que pode ser substituído por grupos C_{1-8} alquila,

(12) um átomo de halogênio,

(13) um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m9c}$- amino que pode ser substituído por um ou mais R^{9F},

m9c: 0~2,

(14) um grupo C_{1-8} alquilcarbonil(C_{0-8} alquil)amino que pode ser substituído por grupo(s) $(C_{1-8}$ alquil$)_{m9d}$- amino,

m9d: 0~2,

(15) um grupo C_{1-8} alquilsulfonil(C_{0-8} alquil)amino,

(16) um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m9e}$- aminossulfonil(C_{0-8} alquil)amino,

m9e: 0~2,

(17) um grupo nitro,

(18) um grupo hidróxi,

(19) um grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por um ou mais R^{9G},

R^{9G}: [1] um grupo hidróxi, [2] um grupo hidroxicarbonila, [3] um grupo C_{6-10} arila que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alcóxi, [4] um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m9g1}$-amino, [5] um grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por um ou mais R^{9G1}, [6] um grupo heteroarila de 5 a 14

membros, ou [7] um grupo heterocicloalquilóxi de 4 a 10 membros que pode ser substituído por grupos C_{1-8} alquila,

m9g1: 0~2,

R^{9G1}: [1] um grupo C_{1-8} alcóxi, ou [2] um grupo hidroxicarbonila,

(20) um grupo heterocicloalquilóxi de 4 a 10 membros que pode ser substituído por [1] grupo(s) hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros, ou [2] grupo(s) C_{1-8} alcoxicarbonila,

(21) um grupo C_{1-8} alquilsulfonilóxi que pode ser substituído por átomo(s) de halogênio,

(22) um grupo C_{1-8} alquiltio que pode ser substituído por grupo(s) $(C_{1-8}$ alquil$)_{m9f}$- amino,

m9f: 0~2,

(23) um grupo C_{1-8} alquilsulfonila que pode ser substituído por grupo(s) $(C_{1-8}$ alquil$)_{m9g}$-amino,

m9g: 0~2,

(24) um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m9h}$-aminossulfonila,

m9h: 0~2,

(25) um grupo heterocicloalquilsulfonila contendo nitrogênio de 4 a 10 membros que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alquila, e

(26) um grupo hidroxicarbonila].

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal ou solvato do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^3 é um grupo ciano ou um átomo de halogênio.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal ou solvato do mesmo, caracterizado pelo fato de que A^5 é NR^5 e R^5 é um átomo de hidrogênio.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal ou solvato do mesmo, caracterizado pelo fato de que todos os A^1, A^2, A^3, A^4, A^7, A^8, A^9 e A^{10} são um átomo de carbono.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal ou solvato do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

A^1, A^2, A^3, A^4, A^7, A^8, A^9 e A^{10} todos representam C, ou qualquer

um de A^2, A^3, A^4, A^7, A^8 e A^9 representa N (com a condição de que, quando ele representar N, nenhum substituinte exista, portanto) e os restantes representam C;

A^5 é selecionado de NR^5, O e S;

R^1 representa [1] um átomo de hidrogênio, [2] um grupo ciano, ou [3] um átomo de halogênio;

R^2 é selecionado do grupo que consiste em:

(1) um átomo de hidrogênio,

(2) um grupo C_{1-8} alquila,

(3) um grupo ciano,

(4) um átomo de halogênio, e

(5) um grupo (C_{1-8} alquil) $_{m2}$-amino que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alquilsulfonila,

m2: 0~2;

R^3 é selecionado do grupo que consiste em:

(1) um átomo de hidrogênio,

(2) um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por átomo(s) de halogênio,

(3) um grupo ciano,

(4) um grupo (C_{1-8} alquil)$_{m3a}$-aminocarbonila que pode ser substituído por um ou mais R^{3A},

R^{3A}: [1] um grupo C_{6-10} arila, [2] um grupo C_{1-8} alcóxi, [3] um grupo heteroarila de 5 a 14 membros, ou [4] um grupo C_{6-10} aril sulfonila,

m3a: 0~2,

(5) um grupo hidroxicarbonila,

(6) um grupo C_{1-8} alcoxicarbonila que pode ser substituído por grupo(s) hidróxi,

(7) um átomo de halogênio,

(8) um grupo (C_{1-8} alquil)$_{m3b}$-amino que pode ser substituído por grupo(s) C_{6-10} arila,

m3b: 0~2,

(9) um grupo C_{1-8} alquilcarbonil (C_{0-8} alquil) amino que pode ser

substituído por [1] grupo(s) C_{6-10} arila ou [2] grupo(s) C_{6-10} arilóxi,

(10) um grupo C_{6-10} arilcarbonil (C_{0-8} alquil) amino que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alquila que pode ser substituído por átomo(s) de halogênio,

(11) um grupo nitro,

(12) um grupo hidróxi,

(13) um grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por um ou mais R^{3B},

R^{3B}: [1] um grupo hidróxi, [2] um grupo C_{1-8} alcóxi, [3] um grupo C_{6-10} aril (C_{0-8} alquil) aminocarbonila, [4] um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m3d}$-amino, ou [5] um átomo de halogênio,

m3d: 0~2,

(14) um grupo heterocicloalquilóxi de 4 a 10 membros,

(15) um grupo heteroarilóxi de 5 a 14 membros,

(16) um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m3e}$-aminocarbonilóxi que pode ser substituído por grupo(s) C_{6-10} arila,

m3e: 0~2,

(17) um grupo heterocicloalquilcarbonila contendo nitrogênio de 4 a 10 membros,

(18) um grupo C_{1-8} alquiltio,

(19) um grupo heteroarila de 5 a 14 membros que pode ser substituído por grupos C_{1-8} alquila que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alcóxi,

(20) um grupo C_{1-8} alcoxicarbonil (C_{0-8} alquil) amino que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alcóxi,

(21) um grupo C_{6-10} ariloxicarbonil (C_{0-8} alquil) amino que pode ser substituído por grupos C_{1-8} alquila que pode ser substituído por átomo(s) de halogênio,

(22) um grupo C_{6-10} aril (C_{0-8} alquil) aminocarbonil (C_{0-8} alquil) amino que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alcóxi,

(23) um grupo C_{3-8} cicloalquil (C_{0-8} alquil) aminocarbonilóxi, e

(24) um grupo C_{6-10} aril (C_{0-8} alquil) aminocarbonilóxi que pode

ser substituído por substituinte(s) selecionado do grupo que consiste em [1] um grupo C_{1-8} alquila e [2] um grupo C_{1-8} alcóxi;

R^4 é selecionado do grupo que consiste em:

(1) um átomo de hidrogênio,

(2) um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por átomo(s) de halogênio,

(3) um grupo C_{3-8} cicloalquila,

(4) um grupo ciano,

(5) um grupo aminocarbonila,

(6) um grupo hidroxicarbonila,

(7) um átomo de halogênio,

(8) um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m4b}$- amino,

m4b: 0~2,

(9) um grupo hidróxi, e

(10) um grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por grupo(s) hidróxi;

R^5 é selecionado do grupo que consiste em:

(1) um átomo de hidrogênio,

(2) um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por um ou mais R^{5A},

R^{5A}: [1] um grupo hidroxicarbonila, [2] um grupo C_{1-8} alcoxicarbonila, [3] um grupo hidróxi, [4] um grupo C_{1-8} alcóxi, [5] um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m5}$-amino, ou [6] um grupo C_{1-8} alquiltio,

m5: 0~2, e

(3) um grupo C_{1-8} alquilsulfonila;

R^6 e $R^{6'}$ são cada qual independentemente:

(1) um grupo C_{1-8} alquila, ou

R^6 e $R^{6'}$ são considerados juntos com os átomos de carbono aos quais eles são ligados para formar,

(2) um grupo C_{3-8} cicloalquila, ou

(3) um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros;

R^7 é selecionado do grupo que consiste em:

(1) um átomo de hidrogênio,

(2) um átomo de halogênio, e

(3) um grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por um ou mais R^{7A},

R^{7A}: [1] um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m7a}$- amino, ou [2] um grupo hidróxi,

m7a:0~2;

R^8 é selecionado do grupo que consiste em:

(1) um átomo de hidrogênio,

(2) um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por um ou mais R^{8A},

R^{8A}: [1] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais R^{8A1}, [2] um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8a}$- amino que pode ser substituído por um átomo de halogênio, ou [3] um grupo hidróxi,

m8a:0~2,

R^{8A1}: [1] um grupo C_{1-8} alquila, [2] um grupo C_{1-8} alquilsulfonila , [3] um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8b}$- aminossulfonila, ou [4] um grupo oxo,

m8b: 0~2,

(3) um grupo C_{2-8} alquenila,

(4) um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais R^{8B},

R^{8B}:

<1> um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por um ou mais R^{8B1},

<2> um grupo C_{2-8} alquinila,

<3> um grupo C_{3-8} cicloalquila que pode ser substituído por [1] grupo(s) ciano ou [2] grupos C_{1-8} alquila,

<4> um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais R^{8B2},

<5> um grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por substituinte(s) selecionado do grupo que consiste em [1] um grupo C_{1-8} alcóxi e [2] um grupo C_{3-8} cicloalquila,

<6> um grupo C_{1-8} alquilsulfonila,

<7> um grupo oxo,

<8> um grupo ciano,

<9> um grupo C_{1-8} alcanoíla que pode ser substituído por um ou mais R^{8B3},

<10> um grupo C_{3-8} cicloalquilcarbonila,

<11> um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8c}$-aminossulfonila,

<12> um grupo C_{1-8} alquilsulfonila (C_{0-8} alquil) amino,

<13> um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8d}$-amino que pode ser substituído por um ou mais R^{8B4},

<14> um grupo hidróxi, ou

<15> um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8e}$-aminocarbonila,

m8c: 0~2,

m8d: 0~2,

m8e: 0~2,

R^{8B1}: [1] um grupo C_{3-8} cicloalquila, [2] um grupo hidróxi, ou [3] grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alcóxi,

R^{8B2}: [1] um átomo de halogênio, [2] um grupo C_{1-8} alquila, [3] um grupo oxo, ou [4] um grupo hidróxi,

R^{8B3}: um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8f}$-amino,

m8f: 0~2,

R^{8B4}: [1] um grupo C_{3-8} cicloalquila, ou [2] um grupo hidróxi,

(5) um grupo heteroarila de 5 a 14 membros que pode ser substituído por um grupo C_{1-8} alquila,

(6) um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8g}$-aminocarbonila que pode ser substituído por um ou mais R^{8C},

m8g: 0~2,

R^{8C}:[1] um grupo hidróxi, [2] um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8h}$-amino que pode ser substituído por substituinte(s) selecionado do grupo que consiste em <1> um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8i}$-aminossulfonila e <2> um grupo C_{1-8} alquilsulfonila , ou [3] um grupo C_{1-8} alquilsulfonila ,

m8h: 0~2,

m8i: 0~2,

(7) um grupo heterocicloalquil (C_{0-8} alquil) aminocarbonila de a 10 membros que pode ser substituído por grupo(s) oxo,

(8) um grupo heterocicloalquilcarbonila contendo nitrogênio de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais R^{8D},

R^{8D}: [1] um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por um ou mais R^{8D1}, [2] um grupo hidróxi, ou [3] um grupo C_{1-8} alquilsulfonila ,

R^{8D1}: [1] um grupo hidróxi, ou [2] um grupo C_{1-8} alcóxi,

(9) um grupo hidroxicarbonila,

(10) um grupo C_{0-8} alcóxi (C_{0-8} alquil) aminocarbonila que pode ser substituído por grupo(s) hidróxi,

(11) um átomo de halogênio,

(12) um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8j}$-amino que pode ser substituído por grupo(s) hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros,

m8j: 0~2,

(13) um grupo hidroxila,

(14) um grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por um ou mais R^{8E},

R^{8E}:

<1> um grupo hidróxi,

<2> um grupo C_{1-8} alcoxicarbonila,

<3> um grupo heterocicloalquilcarbonila contendo nitrogênio de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais R^{8E1},

<4> um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8k1}$-amino que pode ser substituído por um ou mais R^{8E2},

m8k1: 0~2,

<5> um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais R^{8E3},

<6> um grupo heteroarila de 5 a 14 membros,

<7> um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8k2}$-aminocarbonila que pode ser substituído por um ou mais R^{8E6}

m8k2: 0~2,

<8> um grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por um ou mais R^{8E7},

<9> um grupo C_{1-8} alquiltio,

<10> um grupo C_{1-8} alquilsulfinila, ou

<11> um grupo C_{1-8} alquilsulfonila ,

R^{8E1}:

<1> um grupo C_{1-8} alcoxicarbonila,

<2> um grupo C_{1-8} alcanoíla,

<3> um grupo C_{1-8} alquilsulfonila ,

<4> um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8k3}$-aminossulfonila

m8k3: 0~2, ou

<5> um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros,

R^{8E2}:

<1> um grupo hidróxi,

<2> um grupo C_{1-8} alcoxicarbonila,

<3> um grupo C_{3-8} cicloalquila que pode ser substituído por grupos C_{1-8} alquila que pode ser substituído por grupo(s) hidróxi,

<4> um grupo C_{1-8} alcanoíla que pode ser substituído por substituinte(s) selecionado do grupo que consiste em [1] um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8k4}$-amino e [2] um átomo de halogênio,

m8k4: 0~2,

<5> um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8k5}$-aminocarbonila,

m8k5: 0~2,

<6> um grupo C_{1-8} alquilsulfonila,

<7> um grupo heterocicloalquilsulfonila contendo nitrogênio de 4 a 10 membros que pode ser substituído por grupos C_{1-8} alquila,

<8> um $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8k6}$-aminossulfonila,

m8k6: 0~2, ou

R^{8E3}:

<1> um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por substituinte(s) selecionado do grupo que consiste em [1] um grupo hidróxi e [2] um grupo C_{1-8} alquilcarbonilóxi,

<2> um grupo hidróxi,

<3> um grupo C_{3-8} cicloalquila,

<4> um grupo C_{1-8} alquilsulfonila,

<5> um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8k8}$-aminocarbonila,

m8k8: 0~2,

<6> um grupo C_{1-8} alcanoíla que pode ser substituído por grupo(s) hidróxi,

<7> um grupo oxo, ou

<8> um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por substituinte(s) selecionado do grupo que consiste em [1] um grupo C_{1-8} alcanoíla, e [2] um grupo C_{1-8} alquilsulfonila,

R^{8E6}:

<1> um grupo C_{2-8} alquenilcarbonilóxi,

<2> um grupo hidróxi,

<3> um grupo ciano,

<4> um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8k9}$-amino que pode ser substituído por grupo(s) hidróxi,

m8k9: 0~2,

<5> um grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por grupo(s) hidróxi,

<6> um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por grupos C_{1-8} alquila, ou

<7> um grupo heteroarila de 5 a 14 membros,

R^{8E7}:

<1> um grupo hidróxi, ou

<2> um grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por grupo(s) hidróxi,

(15) um grupo heterocicloalquilóxi de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais R^{8F}:

R^{8F}:

<1> um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por um ou mais R^{8F1},

<2> um grupo C_{3-8} cicloalquila,

<3> um grupo C_{1-8} alcanoíla que pode ser substituído por átomo(s) de halogênio,

<4> um grupo C_{1-8} alcoxicarbonila,

<5> um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais R^{8F2},

<6> um grupo C_{1-8} alquil sulfonila, ou

<7> um grupo hidróxi,

R^{8F1}: [1] um grupo hidróxi, [2] um grupo C_{1-8} alcóxi, ou [3] um átomo de halogênio,

R^{8F2}: [1] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros, [2] um grupo C_{1-8} alcoxicarbonila, ou [3] um grupo C_{1-8} alquilsulfonila,

(16) um grupo heteroarilóxi de 5 a 14 membros,

(17) um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8l1}$-aminossulfonilóxi,

m8l1: 0~2,

(18) um grupo C_{1-8} alquiltio que pode ser substituído por grupo(s) $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8l2}$-amino,

m8l2: 0~2,

(19) um grupo C_{1-8} alquilsulfonila que pode ser substituído por um ou mais R^{8G},

R^{8G}: [1] um grupo hidroxicarbonila, [2] um grupo hidróxi, ou [3] um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m8l3}$-amino,

m8l3: 0~2,

(20) um grupo C_{2-8} alquenilóxi, e

(21) um grupo C_{1-8} alquilsulfonilóxi que pode ser substituído por átomo(s) de halogênio;

R^9 é selecionado do grupo que consiste em:

(1) um átomo de hidrogênio,

(2) um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por um ou mais R^{9A},

R^{9A}: [1] um grupo C_{3-8} cicloalquila, [2] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais

R^{9A1}, [3] um grupo hidróxi, ou [4] um grupo C_{1-8} alcóxi,

R^{9A1}: [1] um grupo C_{1-8} alquil, [2] um grupo C_{3-8} cicloalquila, ou [3] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros,

(3) um grupo C_{2-8} alquenila,

(4) um grupo C_{2-8} alquinila que pode ser substituído por um ou mais R^{9C},

R^{9C}: [1] um grupo C_{1-8} alcóxi, [2] um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m9b}$-amino que pode ser substituído por grupo(s) C_{6-10} arila, [3] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais R^{9C1}, [4] um grupo C_{3-8} cicloalquila, [5] um grupo hidróxi, ou [6] um grupo hidroxicarbonila,

m9b: 0~2,

R^{9C1}: [1] um grupo C_{3-8} cicloalquila, [2] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros, ou [3] um grupo oxo,

(5) um grupo C_{3-8} cicloalquila,

(6) um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por um ou mais R^{9D},

R^{9D}: [1] um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por grupo(s) hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros, [2] um grupo C_{3-8} cicloalquila, [3] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros, ou [4] um grupo C_{1-6} alquilsulfonila,

(7) um grupo C_{6-10} arila que pode ser substituído por um ou mais R^{9E},

R^{9E}: [1] um átomo de halogênio, [2] um grupo hidróxi, [3] um grupo hidroxicarbonila, ou [4] um grupo C_{1-8} alquila que pode ser substituído por grupo(s) hidróxi,

(8) um grupo heteroarila de 5 a 14 membros que pode ser substituído por grupos C_{1-8} alquila,

(9) um grupo ciano,

(10) um grupo C_{1-8} alcanoíla,

(11) um grupo heterocicloalquilcarbonila contendo nitrogênio de 4 a 10 membros que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alquila,

(12) um átomo de halogênio,

(13) um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m9c}$- amino,

m9c: 0~2,

(14) um grupo C_{1-8} alquilcarbonil(C_{0-8} alquil)amino que pode ser substituído por grupo(s) $(C_{1-8}$ alquil$)_{m9d}$- amino,

m9d: 0~2,

(15) um grupo C_{1-8} alquilsulfonil(C_{0-8} alquil)amino,

(16) um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m9e}$- aminossulfonil(C_{0-8} alquil)amino,

m9e: 0~2,

(17) um grupo nitro,

(18) um grupo hidróxi,

(19) um grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por um ou mais R^{9G},

R^{9G}: [1] um grupo hidróxi, [2] um grupo hidroxicarbonila, [3] um grupo C_{6-10} arila que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alcóxi, [4] um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m9g1}$-amino, [5] um grupo C_{1-8} alcóxi que pode ser substituído por um ou mais R^{9G1}, ou [6] um grupo heteroarila de 5 a 14 membros,

m9g1: 0~2,

R^{9G1}: [1] um grupo C_{1-8} alcóxi, ou [2] um grupo hidroxicarbonila,

(20) um grupo heterocicloalquilóxi de 4 a 10 membros que pode ser substituído por grupo(s) hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros,

(21) um grupo C_{1-8} alquiltio que pode ser substituído por grupo(s) $(C_{1-8}$ alquil$)_{m9f}$- amino,

m9f: 0~2,

(22) um grupo C_{1-8} alquilsulfonila que pode ser substituído por grupo(s) $(C_{1-8}$ alquil$)_{m9g}$-amino,

m9g: 0~2,

(23) um grupo $(C_{1-8}$ alquil$)_{m9h}$-aminossulfonila,

m9h: 0~2, e

(24) um grupo heterocicloalquilsulfonila contendo nitrogênio de 4 a 10 membros que pode ser substituído por grupo(s) C_{1-8} alquila;

R^{10} representa [1] um átomo de hidrogênio, ou [2] um grupo hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros que pode ser substituído por grupo(s) hetero-cicloalquila de 4 a 10 membros.

6. Composto ou sal ou solvato do mesmo, caracterizado pelo fato de ser selecionado do grupo que consiste em:

9-(4-isopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila;

6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-9-prop-1-inil-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila;

9-ciclopropiletinil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila;

6,6-dimetil-8-(1-oxetan-3-il-piperidin-4-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila;

9-bromo-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila;

9-bromo-8-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila;

9-cloro-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila;

8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-9-prop-1-inil-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila;

6,6,9-trimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila;

9-etil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila;

9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila;

9-etinil-6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila;

8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-9-etil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila;

9-etinil-6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-di-

hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila;

6,6-dimetil-11-oxo-8-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila;

8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-9-etinil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila;

8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-9-propil-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila;

8-(1-isopropil-piperidin-4-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila;

8-(4-isopropil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila;

8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-9-ciclopropil-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila;

8-(2-terc-butilamino-etóxi)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila;

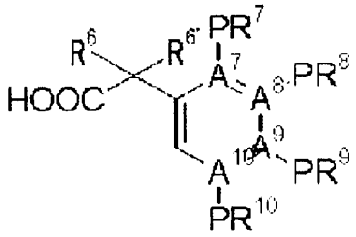
9-etinil-8-(4-metanossulfonil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila;

9-bromo-8-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-6,6-dimetil-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila;

6,6-dimetil-8-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-11-oxo-9-propil-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila; e

9-etinil-6,6-dimetil-8-morfolin-4-il-11-oxo-6,11-di-hidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrila.

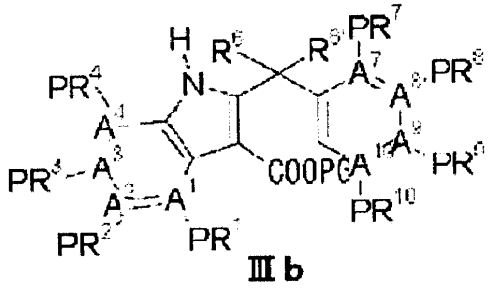
7. Composto, caracterizado pelo fato de que é um composto intermediário de fórmula IIe:



IIe

em que A^7 a A^{10}, R^6 e $R^{6'}$ são como definidos na reivindicação 1, PR^7 a PR^{10} são como definidos na reivindicação 1 ou representam um grupo que podem ser convertido em R^7 a R^{10}.

8. Composto, caracterizado pelo fato de que é um composto intermediário de fórmula IIIb:



IIIb

em que A^1 a A^4, A^7 a A^{10}, R^6 e $R^{6'}$ são como definidos na reivindicação 1; PR^1 a PR^4 e PR^7 a PR^{10} são os mesmos que R^1 a R^4 e R^7 a R^{10} definidos na reivindicação 1 ou representam um grupo que pode ser convertido em R^1 a R^4 e R^7 a R^{10}; PG representa um grupo de proteção.

9. Medicamento, caracterizado pelo fato de que compreende como um ingrediente ativo o composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, ou um sal ou solvato do mesmo.

10. Inibidor de ALK, caracterizado pelo fato de que compreende como um ingrediente ativo o composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, ou um sal ou solvato do mesmo.

11. Produto farmacêutico para a profilaxia ou tratamento de câncer, metástase de câncer, depressão ou distúrbio da função cognitiva, caracterizado pelo fato de que compreende como um ingrediente ativo, o composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, ou um sal ou solvato do mesmo.

12. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende o composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, ou o sal ou solvato do mesmo e um veículo(s) farmaceuticamente aceitável.

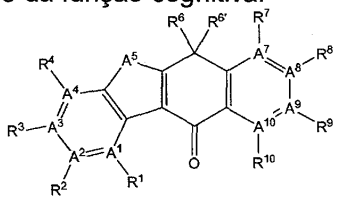
13. Invenção, em quaisquer formas de suas concretizações ou

em qualquer categoria aplicável de reivindicação, por exemplo, de produto ou de processo ou uso englobadas pela matéria inicialmente descrita, revelada ou ilustrada no pedido de patente.

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSTOS TETRACÍCLICOS, MEDICAMENTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, INIBIDOR DE ALK E PRODUTO FARMACÊUTICO".**

A presente invenção refere-se a um composto representado pela fórmula geral (I) abaixo, ou um sal ou solvato do mesmo, que é útil como um inibidor de ALK, e é útil para profilaxia ou tratamento de uma doença acompanhada por anormalidade em ALK, por exemplo, câncer, metástase de câncer, depressão ou distúrbio da função cognitiva:



(I)

(os significados dos símbolos que são incluídos na fórmula são como mencionados no relatório).