



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0615158-2 A2**

(22) Data de Depósito: 25/07/2006
(43) Data da Publicação: 03/05/2011
(RPI 2104)



(51) *Int.Cl.*:
C07D 209/88
A61K 31/403
A61P 35/00

(54) Título: **COMPOSTO DE 3-AMINOCARBAZOL, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UM COMPOSTO DE 3-AMINOCARBAZOL, E, MÉTODO PARA PREPARAR UM COMPOSTO**

(30) Prioridade Unionista: 03/08/2005 IT MI2005A001523

(73) Titular(es): AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI
FRANCESCO A. C. R. A. F. S. P. A

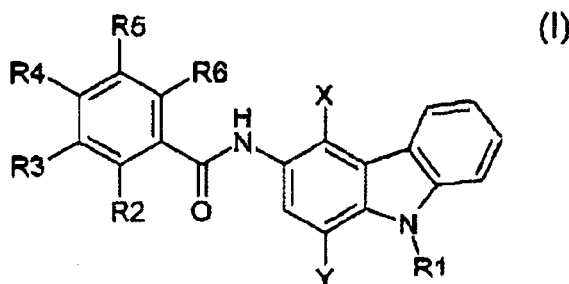
(72) Inventor(es): GIORGINA MANGANO, GUIDO FURLOTTI,
ISABELLA COLETTA, LORENZO POLENZANI, MARIA
ALESSANDRA ALISI, NICOLA CAZZOLLA, PATRIZIA DRAGONE,
VINCENZO RUSSO

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006007393 de 25/07/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/014687 de 08/02/2007

(57) Resumo: COMPOSTO DE 3-AMINOCARBAZOL, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UM COMPOSTO DE 3-AMINOCARBAZOL, E, MÉTODO PARA PREPARAR UM COMPOSTO. Um composto da fórmula (I), em que R1, R2, R3, R4, R5, R6, X e Y têm os significados indicados no relatório descritivo, e os sais farmacêuticamente aceitáveis deste. Uma composição farmacêutica contendo um composto da fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável deste. Um método para preparar o composto acima mencionado da fórmula (I) e os sais farmacêuticamente aceitáveis deste.



“COMPOSTO DE 3-AMINOCARBAZOL, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UM COMPOSTO DE 3-AMINOCARBAZOL, E, MÉTODO PARA PREPARAR UM COMPOSTO”

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção diz respeito a um composto de 3-aminocarbazol, a uma composição farmacêutica que o contenha e a um método para prepará-lo.

Mais particularmente, a presente invenção diz respeito a um composto de 3-aminocarbazol que é útil para tratar ou prevenir os distúrbios
10 associados com a produção de prostaglandina E2 (PGE₂), por exemplo, processos inflamatórios, tumores, mal de Alzheimer e aterosclerose.

TÉCNICA ANTERIOR

O valor das prostaglandinas E2 (PGE₂) surge do papel que estas desempenham como biorreguladores, junto com outros prostanóides
15 metabolicamente produzidos a partir do ácido araquidônico, e como mediadores da inflamação.

Os prostanóides são uma classe de compostos incluindo as prostaglandinas, tromboxanos e prostaciclina. Os prostanóides são mediadores lipídicos que agem como hormônios locais nas células adjacentes
20 ao sítio de sua liberação. Os prostanóides são principalmente produzidos a partir do ácido araquidônico através da oxidação enzimática ativada pela ciclooxigenase. As ciclooxigenases (prostaglandina G/H sintases) catalisam a formação seqüencial da PGG₂ e PGH₂ a partir do ácido araquidônico. A PGH₂ é então convertida por intermédio de enzimas específicas em vários
25 prostanóides. As prostaglandinas D2 (PGD₂), as prostaglandinas E2 (PGE₂), as prostaglandinas F_{2α} (PGF_{2α}), as prostaglandinas I₂ (PGI₂) e os tromboxanos A₂ (TXA₂) são formadas deste modo.

Com a ejeção do fluido seminal, os prostanóides não são acumulados. Seguindo vários estímulos (agentes inflamatórios, imunológicos,

hormonais, de luz ultravioleta, tumorais e também de agitação mecânica), estes são sintetizados e liberados no espaço extra-celular, a partir de onde estes passam no plasma, na urina e outros fluidos biológicos.

Os prostanóides desempenham um papel importante nos mecanismos de defesa do funcionamento dos órgãos e na integridade do corpo. Isto é demonstrado através da função citoprotetora no trato gastrointestinal, através da regulação da função renal e da circulação capilar, através da regulação da agregação de plaquetas coagulação sangüínea, o envolvimento na diferenciação das células imunes e no reparo de ferimento, metabolismo ósseo e ovulação.

Em particular, a ação vasoprotetora dos prostanóides PGI_2 , que é essencial para manter o tônus vascular e para prevenir tromboembolismo e aterosclerose ao nível endotelial, e as ações anti-inflamatórias e anti-proliferativas dos prostanóides PGD_2 , metabólito do qual, o 15-d-PGJ_2 , é capaz de exercer os efeitos anti-inflamatórios por intermédio da ativação dos receptores nucleares de $\text{PPAR}\gamma$ (receptor ativado pelo proliferador de peroxissoma gama) (Inoue *et al.*, 2000), devem ser enfatizados.

Os prostanóides são portanto, biorreguladores, mas também mediadores importantes da inflamação e de outras patologias.

Em particular, os prostanóides PGE_2 são abundantes nos sítios da inflamação e são responsáveis por vários aspectos patológicos da inflamação aguda e crônica, por exemplo edema, a formação de eritemas, dor inflamatória, inflamação articular e febre. Na realidade, os prostanóides PGE_2 representam agentes pró-inflamatórios e algogênicos potentes. Os anticorpos anti- PGE_2 têm atividade anti-inflamatória e os animais com deficiência de receptores de PGE_2 apresentam uma resposta reduzida aos estímulos inflamatórios (Portanova *et al.*, 1996, Ueno *et al.*, 2001) e uma resposta febril ausente aos estímulos pirogênicos (Ushikubi *et al.*, 1998).

Os medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (NSAIDs)

e os medicamentos de COX-2 seletivos correntemente em uso reduzem os sintomas relacionados com a inflamação por intermédio da inibição não seletiva da produção de eicosanóides (PGE_2 , PGD_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$, PGI_2 e TXA_2) devido à sua ação inibitória nas ciclooxygenases 1 e 2 (FitzGerald e Patrono, 2001).

Em particular, os medicamentos de COX-2 seletivos correntemente comercializados têm a toxicidade gastrointestinal reduzida quando comparados com os medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (NSAIDs) convencionais. Contudo, os ditos medicamentos de COX-2 seletivos reduzem a produção da prostaciclina vascular (PGI_2 , que é produzida predominantemente a partir do COX-2), alterando o equilíbrio normal entre os eicosanóides protrombóticos e antitrombóticos em favor do protrombótico (TXA_2 , que é predominantemente produzido a partir de COX-1), e dão origem a um risco aumentado de eventos trombotico-cardiovasculares (S. Malhotra, MD, DM; N. Shafiq, MD; P. Pandhi, MD Medscape General Medicine 6(1), 2004; D. Mukherjee e E.J. Topol Cardiovascular risk and COX-2 inhibitors, Arthritis Res. Ther. 2003, 5:8-11-2002).

Vários compostos de 3-aminocarbazóis foram estudados quanto sua capacidade de ligar seletivamente ao receptor Y_5 humano e de modular sua atividade. Esta capacidade os torna úteis no tratamento de distúrbios do apetite e metabólico, por exemplo obesidade, bulimia nervosa, anorexia nervosa, distúrbios do sono, dependência de morfina e ataques epiléticos (WO 01/07409 A1, WO 02/051806, WO 02/096902 e US 6 399 631).

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Surpreendentemente, foi agora descoberto, que certos compostos de 3-aminocarbazol são capazes de inibir seletivamente a produção da prostaglandina E_2 (PGE_2).

Estes compostos são capazes de reduzir a produção da PGE_2 e são portanto, ativos em todas as condições patológicas em que a PGE_2 age como um mediador (por exemplo: processos inflamatórios, dor, febre, tumores, mal de Alzheimer e aterosclerose).

5 Os exemplos típicos de tais processos inflamatórios são edema, eritema, inflamação articular, artrite reumatóide e artrose.

Os exemplos típicos de tais tumores são carcinoma e adenocarcinoma colo-retais e pulmonares.

10 Os compostos da presente invenção inibem seletivamente a síntese das PGE_2 . Esta seletividade tem a vantagem de inibir um mediador potente da inflamação, dor e febre, enquanto deixando inalterada a produção de outros prostanóides simultaneamente produzidos na cascata do ácido araquidônico, tais como $PGF_{2\alpha}$, TXA_2 , PGI_2 e PGD_2 . Todos os mecanismos de defesa do funcionamento dos órgãos e da integridade do corpo que são
15 típicos da atividade dos outros prostanóides deste modo permanecem inalterados.

De modo similar aos medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais convencionais, os compostos da presente invenção têm propriedades anti-inflamatórias, antipiréticas e analgésicas, e são deste modo
20 ativos em patologias tais como inflamação, dor, febre, artrite reumatóide e artrose. Além, disso, visto que o envolvimento da PGE_2 em tumores, mal de Alzheimer e aterosclerose é conhecida na literatura, os compostos da presente invenção também têm aplicações na prevenção e tratamento destas patologias.

Vantajosamente, estes compostos contudo mostram poucos
25 efeitos colaterais quando comparados com os NSAIDs e medicamentos de COX-2 seletivos, que, inibindo-se as ciclooxigenases, não discriminam entre os prostanóides.

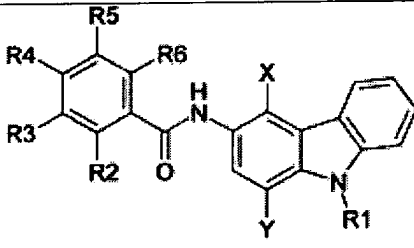
Em particular, estes derivados são úteis tanto no tratamento quanto na prevenção dos processos inflamatórios.

Em particular, os compostos da presente invenção apresentam toxicidade gastrointestinal, renal e vascular reduzida.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Em um primeiro aspecto, a presente invenção diz respeito a um composto de 3-aminocarbazol caracterizado em que este é selecionado do grupo que compreende os compostos da Tabela 1 abaixo:

Tabela 1

 (I)								
Composto Nº	R1	R2	R3	R4	R5	R6	X	Y
1	CH ₃	Cl	H	H	H	H	H	H
2	CH(CH ₃) ₂	Cl	H	H	H	H	H	H
3	PhCH ₂	Cl	H	H	H	H	H	H
4	CH ₃ CH ₂	CF ₃	H	H	H	H	H	H
5	CH ₃ CH ₂	CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	H
6	CH ₃ CH ₂	F	H	H	H	CF ₃	H	H
7	CH ₃ CH ₂	CF ₃	H	F	H	H	H	H
8	CH ₃ CH ₂	Br	H	H	H	OCH ₃	H	H
9	CH ₃ CH ₂	Cl	H	H	Cl	OCH ₃	H	H
10	PhCH ₂	NH ₂	H	H	H	H	H	H
11	CH ₃ CH ₂	N(CH ₃) ₂	H	H	H	H	H	H
12	CH ₃ (CH ₂) ₄	Cl	H	H	H	H	H	H
13	CH ₃ OCH ₂ CH ₂	Cl	H	H	H	H	H	H
14	HOOC(CH ₂) ₃	Cl	H	H	H	H	H	H
15	CH ₃ CH ₂	Cl	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃
16	CH ₃ CH ₂	Cl	H	H	H	H	CH ₃	H
17	CH ₃ CH ₂	Cl	H	H	H	H	H	CH ₃
18	CH ₃ CH ₂	Cl	H	H	H	H	CH ₃	OCH ₃

e os sais farmacologicamente aceitáveis destes.

Como é conhecido àqueles habilitados na técnica, os sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos da Tabela 1 serão:

- sais de adição de ácido quando o composto é básico, por exemplo, o composto 10 ou 11, ou

- sais de adição de base quando o composto é ácido, por exemplo, o composto 14.

Os exemplos de ácidos farmacologicamente aceitáveis adequados são os ácidos minerais tais como HCl, HBr, H₂SO₄ e H₃PO₄, e

ácidos orgânicos tais como ácido oxálico, ácido tartárico, ácido metanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido maleico, ácido succínico, ácido láctico e ácido cítrico.

Os exemplos de bases farmacêuticamente aceitáveis adequadas são metais alcalinos e metais alcalinos terrosos tais como Na^+ , K^+ , Mg^{++} e Ca^{++} , e bases orgânicas tais como trometamina, colina e lisina.

Em um segundo aspecto, a presente invenção diz respeito a uma composição farmacêutica caracterizada em que esta compreende uma dose terapeuticamente eficaz de um composto de 3-aminocarbazol selecionado do grupo que compreende os compostos da Tabela 1 acima ou um sal farmacêuticamente aceitável destes junto com pelo menos um veículo inerte farmacêuticamente aceitável.

Preferivelmente, as composições farmacêuticas da presente invenção são preparadas em formas de dosagem adequadas.

Os exemplos de formas de dosagem adequadas são tabletes, cápsulas, tabletes, grânulos, e soluções revestidas e xaropes para a administração oral; cremes, ungüentos e emplastros antissépticos para a administração tópica; supositórios para a administração retal e soluções estéreis para administração através de injeção, ou administração por aerossol ou oftálmica.

Vantajosamente, estas formas de dosagem são formuladas de modo a assegurar uma liberação controlada com o tempo de um composto da Tabela 1 acima ou de um sal farmacêuticamente aceitável deste. Especificamente, dependendo do tipo da terapia, o tempo de liberação necessário pode ser muito curto, normal ou longo.

As formas de dosagem também podem conter outros ingredientes convencionais, por exemplo: agentes de conservação, estabilizantes, tensoativos, tampões, sais para regular a pressão osmótica, emulsificantes, adoçantes, corantes, agentes flavorizantes e outros.

Além disso, quando necessária para as terapias particulares, a composição farmacêutica da presente invenção também pode conter outros ingredientes farmacologicamente ativos cuja administração simultânea é útil.

5 A quantidade do composto da presente invenção na composição farmacêutica pode variar dentro de uma ampla faixa como uma função de fatores conhecidos, por exemplo o tipo de doença a ser tratada, a severidade da doença, o peso corporal do paciente, a forma de dosagem, a via de administração selecionada, o número de administrações diárias e a eficácia do composto selecionado. Não obstante, a quantidade ótima pode ser pronta e
10 rotineiramente determinada por uma pessoa habilitada na técnica.

Tipicamente, a quantidade do composto da presente invenção na composição farmacêutica será tal que esta assegura um nível de administração de entre 0,0001 e 100 mg/kg/dia e ainda mais preferivelmente entre 0,01 e 10 mg/kg/dia.

15 As formas de dosagem da composição farmacêutica da presente invenção podem ser preparadas de acordo com as técnicas que são bem conhecidas aos químicos farmacêuticos, incluindo mistura, granulação, tabletagem, dissolução, esterilização e outros.

Em um terceiro aspecto, a presente invenção diz respeito a um
20 método para tratar ou prevenir os processos inflamatórios, tumores, mal de Alzheimer e aterosclerose em mamíferos, que compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de 3-aminocarbazol selecionado do grupo que compreende os compostos da Tabela 1 acima ou um sal farmacêuticamente aceitável deste a uma pessoa em necessidade deste.

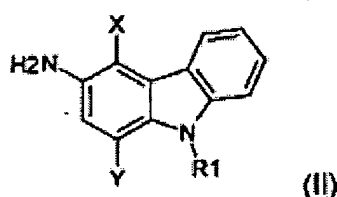
25 Preferivelmente, o processo inflamatório é selecionado do grupo que compreende edema, eritema, inflamação articular, artrite reumatóide e artrose, e o tumor é selecionado do grupo que compreende carcinoma e adenocarcinoma colo-retais ou pulmonares.

Os 3-aminocarbazóis da Tabela 1 acima podem ser preparados

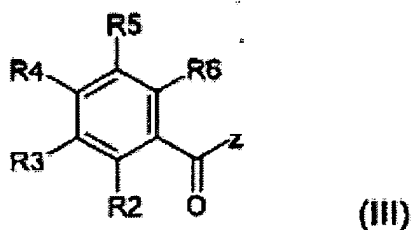
de acordo com os métodos conhecidos, por exemplo reagindo-se um ácido, ou um derivado reativo deste, com a amina selecionada (Pedido de Patente WO 02/096902 A1, WO 02/051806, J. Med. Chem. 2002 vol. 45, pp. 3509 - 3523). Os Exemplos típicos DE derivados reativos são haletos de acila, anidridos ou ésteres.

Em um quarto aspecto, a presente invenção portanto diz respeito a um método para preparar um 3-aminocarbazol da Tabela 1 acima, caracterizado em que este compreende as seguintes etapas

a) reagir uma amina da fórmula (II)

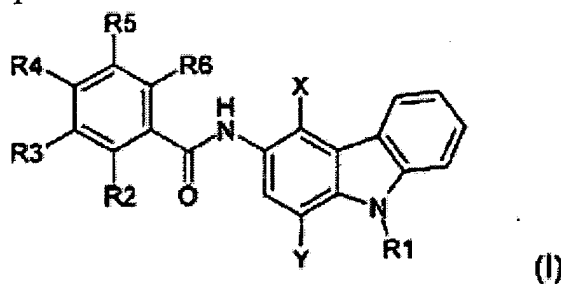


em que R1, X e Y têm os significados indicados na Tabela 1, com um composto da fórmula (III)



em que R2, R3, R4, R5 e R6 têm os significados indicados na Tabela 1, e Z é selecionado do grupo que compreende Cl, Br, OH, OR e OC(O)R, em que R é um alquila linear ou ramificado que contem de 1 a 6 átomos de carbono,

para fornecer um composto de 3-aminocarbazol da fórmula (I)



em que R1, R2, R3, R4, R5, R6, X e Y têm os significados indicados na Tabela 1, e

b) formação opcional de um sal farmacologicamente aceitável

do composto da fórmula (I) deste modo obtido.

Tipicamente, a etapa (a) é realizada na presença de um diluente adequado a uma temperatura dentro da faixa entre 0 e 140°C, por um tempo dentro da faixa entre 0,5 e 24 horas. Preferivelmente, a temperatura de reação é dentro da faixa entre 15 e 40°C. Vantajosamente, o tempo de reação varia de 2 a 18 horas.

Preferivelmente, o diluente é aprótico, polar ou apolar. Ainda mais preferivelmente, este é um diluente polar aprótico. Os exemplos de diluentes polares apróticos adequados são dimetilformamida e diclorometano.

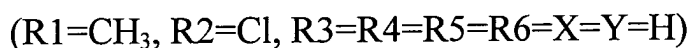
Na forma de realização em que Z é Cl ou Br, a reação é vantajosamente realizada na presença de um aceitador de ácido orgânico ou mineral adequado. Os exemplos de aceitadores orgânicos adequados são diisopropiletilenodiamina, trietilenamina, piridina e dimetilamino-piridina. Os exemplos de aceitadores minerais adequados são carbonatos ou bicarbonatos de metal alcalino.

Na forma de realização em que Z é OH, a reação é preferivelmente realizada na presença de um agente de ligação adequado, por exemplo diciclo-hexilcarbodiimida (também sustentado em resina poliestireno) ou carbonildiimidazol.

Os exemplos que seguem são dados para ilustrar a invenção em maiores detalhes sem, contudo, limitá-la.

Exemplo 1

Preparação do Composto 1



25 a) 9-metil-9H-carbazol

A uma solução de carbazol (5 g; 0,030 mol) em dimetilformamida (50 ml) foi adicionado às porções hidreto de sódio (suspensão em óleo mineral a 60%, 1,15 g; 0,030 mol) e a suspensão obtida foi agitada na temperatura ambiente por 0,5 hora. Iodometano (1,43 ml; 0,030

mol) foi depois adicionado às gotas.

A suspensão deste modo obtida foi agitada por 16 horas e H₂O foi depois adicionado cuidadosamente até a precipitação estar completa. O precipitado foi coletado através de filtração sob vácuo e secado em um forno a vácuo. 5,3 g do produto desejado foram deste modo obtidos e foram usados sem purificação adicional.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,87 (s, 3 H), 7,20 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 7,43 - 7,49 (m, 2 H), 7,56 - 7,61 (m, 2 H), 8,15 (d, J = 7,5 Hz, 2 H).

b) 9-metil-3-nitro-9H-carbazol

O produto obtido como descrito na etapa a) acima (3,9 g; 0,022 mol) foi dissolvido em ácido acético glacial (70 ml). Uma mistura que contém ácido nítrico fumegante (1,05 ml) em ácido acético glacial (3,11 ml) foi depois adicionada às gotas durante 30 minutos.

A solução deste modo obtida foi agitada por 30 minutos adicionais. A mistura de reação foi depois vertida em H₂O e gelo, agitada por 15 minutos e filtrada. O resíduo deste modo obtido (4 g) foi purificado através de cromatografia por vaporização instantânea, eluindo com uma mistura 85/15 de hexano/acetato de etila.

O produto desejado (2,2 g) foi deste modo obtido.

¹H RMN (300 MHz, clorofórmio-d) δ ppm 3,92 (s, 3 H), 7,27 - 7,51 (m, 3 H), 7,54 - 7,63 (m, 1 H), 8,15 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 8,40 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1 H), 9,01 (d, J = 2,0 Hz, 1 H).

c) 9-metil-9H-carbazol-3-amina

O produto obtido como descrito na etapa b) acima (1,94 g; 0,009 mol) foi dissolvido em etanol absoluto (20 ml). Diidrato de cloreto estânico (8,16 g; 0,043 mol) foi depois adicionado. A mistura deste modo obtida foi submetida ao refluxo por 16 horas.

A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e o solvente foi depois removido sob pressão reduzida. O resíduo foi retirado

em H₂O. O pH foi levado até 7,5 adicionando-se uma solução de bicarbonato de sódio saturada e a mistura foi transferida em um funil de separação. A fase orgânica foi extraída com acetato de etila (2 x 100 ml). Os extratos orgânicos foram combinados e lavados com água saturada com NaCl (2 x 100 ml). A fase orgânica foi separada e secada em Na₂SO₄. A fase orgânica foi separada e secada em Na₂SO₄. O solvente foi depois removido por evaporação sob pressão reduzida e o resíduo deste modo obtido (1,5 g) foi usado sem purificação adicional.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,76 (s, 3 H), 4,72 (br, s, 2 H), 6,84 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1 H), 7,04 - 7,11 (m, 1 H), 7,25 - 7,30 (m, 2 H), 7,32 - 7,39 (m, 1H), 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,93 (dt, J = 7,6, 1,0 Hz, 1 H).

d) 2-cloro-N-(9-metil-9H-carbazol-3-il)benzamida

O produto obtido como descrito na etapa c) acima (1,5 g; 0,008 mol) foi dissolvido em diclorometano (20 ml). Diisopropiletileno-diamina (1,19 g; 0,009 mol) e cloreto de 2-clorobenzoíla (1,16 ml; 0,009 mol) foram depois adicionados à solução. A mistura deste modo obtida foi agitada por 3 horas.

A mistura de reação foi transferida em um funil de separação e lavada com uma solução de HCl 1N (50 ml), com NaOH 1N (50 ml) e com H₂O (50 ml). A fase orgânica foi separada e secada em Na₂SO₄. O solvente foi depois removido por evaporação sob pressão reduzida e o resíduo deste modo obtido (3 g) foi cristalizado a partir de uma mistura de 1/2 de hexano/acetato de etila.

2-Cloro-N-(9-metil-9H-carbazol-3-il)benzamida (1,2 g) foi deste modo obtido.

p.f.: 206°C

Análise Elementar

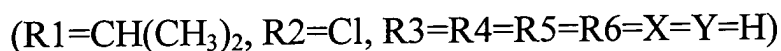
para C₂₀H₁₆ClN₂O

	C	H	N
Encontrado%	71,81	4,34	8,37
Calculado%	71,75	4,52	8,37

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,88 (s, 3 H), 7,20 (t, $J = 6,9$ Hz, 1 H), 7,43 - 7,73 (m, 8 H), 8,09 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 8,57 (d, $J = 1,7$ Hz, 1 H), 10,48 (br, s, 1 H).

Exemplo 2

5 Preparação do Composto 2



a) 9-(1-metiletil)-9H-carbazol

10 Carbazol (5 g; 0,03 mol) foi reagido com brometo de isopropila (5,61 ml; 0,06 mol) trabalhando-se em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 1a).

O produto sólido obtido após a filtração (4 g) foi purificado através de cromatografia por vaporização instantânea, eluindo com uma mistura de 97/3 de hexano/acetato de etila para fornecer 3,3 g do produto desejado.

15 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm, 1,63 (d, $J = 7,0$ Hz, 6 H), 5,11 (hept, $J = 7,0$, Hz, 1 H), 7,18 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 7,38 - 7,45 (m, 2 H), 7,69 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 8,15 (dt, $J = 7,6$, 1,0 Hz, 2 H).

b) 9-(1-metiletil)-3-nitro-9H-carbazol

20 O produto obtido como descrito na etapa a) acima (3,3 g; 0,016 mol) foi reagido trabalhando-se em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 1 b).

25 O produto sólido obtido após a filtração (3,7 g) foi purificado através de cromatografia por vaporização instantânea, eluindo com uma mistura de 95/5 de hexano/acetato de etila para fornecer 1,8 g do produto desejado.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm, 1,67 (d, $J = 7,0$ Hz, 6 H), 5,23 (hept, $J = 7,0$, Hz, 6 H), 7,33 (t, $J = 7,0$ Hz, 1 H), 7,53 - 7,60 (m, 1 H), 7,85 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,90 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 8,31 (dd, $J = 9,2$, 2,3 Hz, 1 H), 8,43 (dq, $J = 8,0$, 0,7 Hz, 1 H), 9,18(d, $J = 2,3$ Hz, 1 H).

c) 9-(1-metiletil)-9H-carbazol-3-amina

O produto obtido como descrito na etapa b) acima (1,7 g; 0,007 mol) foi reagido trabalhando-se em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 1c).

5 O produto deste modo obtido (1,3 g) foi usado sem purificação adicional.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,57 (d, J = 7,0 Hz, 6 H), 4,71 (br, s, 2 H), 4,95 (hept, J = 7,0 Hz, 1 H), 6,80 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1 H), 7,04 (t, J = 6,9 Hz, 1 H), 7,25 - 7,34 (m, 2 H), 7,38 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,92 (dq, J = 7,8, 0,7 Hz, 1 H).

d) 2-cloro-[9-(1-metiletil)-9H-carbazol-3-il]benzamida

O produto obtido como descrito na etapa c) acima (1,2 g; 0,005 mol) foi reagido trabalhando-se em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 1d).

15 O produto deste modo obtido (2,2 g) foi cristalizado duas vezes a partir de uma mistura de 1/9 de hexano/acetato de etila.

2-Cloro-N49-(1-metiletil)-9H-carbazol-3-il]benzamida (1,1 g) foi deste modo obtido. p.f: 195°C

Análise elementar para C₂₂H₁₉ClN₂O

	C	H	N
Encontrado%	72,71	5,16	7,88
Calculado%	72,82	5,28	7,72

20 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,63 (d, J = 6,9 Hz, 6 H), 5,09 (hept, J = 6,9 Hz, 1 H), 7,18 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,38 - 7,73 (m, 8 H), 8,08 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 8,56 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 10,47 (br, s, 1 H).

Exemplo 3

Preparação do Composto 3

25 (R1=CH₂Ph, R2=Cl, R3=R4=R5=R6=X=Y=H)

a) 9-(fenilmetil)-9H-carbazol

Carbazol (5 g; 0,03 mol) foi reagido com brometo de benzila (7,11 ml; 0,06 mol) trabalhando-se em uma maneira similar àquela descrita no

Exemplo 1a).

O produto sólido obtido após a filtração (8 g) foi lavado com hexano para fornecer 7,2 g do produto desejado.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5,66 (s, 2 H), 7,13 - 7,47 (m, 9 H),
5 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 8,18 (d, J = 7,6 Hz, 2 H).

b) 3-nitro-9-(fenilmetil)-9H-carbazol

O produto obtido como descrito na etapa a) acima (6,7 g;
0,026 mol) foi reagido trabalhando-se em uma maneira similar
àquela descrita no Exemplo 1 b).

10 O produto sólido obtido após filtração (7 g) foi purificado
através de cromatografia por vaporização instantânea, eluindo com uma
mistura de 95/5 de hexano/acetato de etila para fornecer 2,5 g do produto
desejado.

H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5,78 (s, 2 H), 7,15 - 7,39 (m, 6 H), 7,52
15 - 7,60 (m, 1 H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 8,34 (dd, J
= 9,1, 2,3 Hz, 1 H), 8,45 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 9,22 (d, J = 2,3 Hz, 1 H).

c) 9-(fenilmetil)-9H-carbazol-3-amina

O produto obtido como descrito na etapa b) acima (1 g; 0,003
mol) foi reagido trabalhando-se em uma maneira similar àquela descrita no
20 Exemplo 1c).

O produto deste modo obtido (1 g) foi usado sem purificação
adicional.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,75 (br, s, 2 H), 5,52 (s, 2 H), 6,79
(dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1 H), 7,05 - 7,36 (m, 9 H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,95
25 (d, J = 7,3 Hz, 1 H).

d) 2-cloro-N[9-(fenilmetil)-9H-carbazol-3-il]benzamida

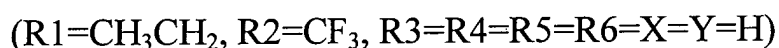
O produto obtido como descrito na etapa c) acima (0,9 g;
0,003 mol) foi reagido trabalhando-se em uma maneira similar àquela descrita
no Exemplo 1d).

O produto deste modo obtido (1,5 g) foi cristalizado a partir de acetato de etila. 2-Cloro-N-[9-(fenilmetil)-9H-carbazol-3-il]-benzamida (550 mg) foi deste modo obtido.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5,66 (s, 2 H), 7,11 - 7,31 (m, 6 H), 7,39 - 7,68 (m, 8 H), 8,12 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,59 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 10,48 (br, s, 1 H).

Exemplo 4

Preparação do Composto 4



10 a) N-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-2-(trifluorometil)benzamida

A uma solução de 3-amino-9-etilcarbazol (4 g; 0,019 mol) em diclorometano (30 ml) foram adicionados trietilamina (2,9 ml; 0,021 mol) e cloreto de 2-(trifluorometil)benzoíla (3,1 ml; 0,021 mol). A mistura deste modo obtida foi agitada por 16 horas.

15 A mistura de reação foi transferida em um funil de separação e lavada com H₂O (2 x 50 ml). A fase orgânica foi separada e secada em Na₂SO₄, o solvente foi removido por evaporação sob pressão reduzida e o resíduo deste modo obtido (4 g) foi cristalizado a partir do etanol.

20 N-(9-Etil-9H-carbazol-3-il)-2-(trifluorometil)benzamida (3,5 g) foi deste modo obtido.

p.f: de 206 a 207°C

Análise elementar

para C₂₂H₁₇F₃N₂O

	C	H	N
Encontrado%	68,87	4,26	7,30
Calculado%	69,01	4,48	7,33

25 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 4,44 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 7,16 - 7,23 (m, 1 H), 7,42 - 7,50 (m, 1 H), 7,55 - 7,90 (m, 7 H), 8,09 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 8,51 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 10,53 (br, s, 1 H).

Exemplo 5

Preparação do Composto 5



a) cloreto de 2,6-Dimetilbenzoíla

5 A uma mistura de ácido 2,6-dimetilbenzóico (3 g; 0,02 mol) em tolueno (50 ml) foi adicionado cloreto de tionila (3,6 ml; 0,05 mol). A mistura deste modo obtida foi submetida ao refluxo por 2 horas. O solvente e o excesso de cloreto de tionila foram depois evaporados sob pressão reduzida. O resíduo deste modo obtido foi retirado em tolueno (50 ml) três vezes e evaporado sob pressão reduzida. O produto deste modo obtido (3,6 g) foi usado sem purificação adicional.

10 b) N-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-2,6-dimetilbenzamida

O produto obtido como descrito na etapa a) acima (3,3 g; 0,020 mol) foi reagido trabalhando-se em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 4.

15 O produto obtido (2,4 g) foi cristalizado a partir de isopropanol. N-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-2,6-dimetilbenzamida (1,4 g) foi deste modo obtido.

p.f: de 192 a 193°C

Análise elementar

para C₂₃H₂₂N₂O

	C	H	N
Encontrado%	80,57	6,48	8,16
Calculado%	80,67	6,48	8,18

20 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 2,34 (s, 6 H), 4,43 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 7,08 - 7,27 (m, 4 H), 7,41 - 7,49 (m, 1 H), 7,54 - 7,62 (m, 2 H), 7,68 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1 H), 8,10 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,59 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 10,34 (br, s, 1 H).

Exemplos de 6 a 9

25 Preparação dos Compostos de 6 a 9

Uma suspensão que contém 9-etil-3-aminocarbazol (0,1 g; 0,48 mmol) e o ácido benzoíco apropriado (0,70 mmol) em que R₂, R₃, R₄, R₅ e R₆ têm os significados indicados na Tabela 1, em diclorometano (4 ml)

e DMF (0,8 ml), foi agitada por 10 minutos.

Uma resina de Poliestireno-divinilbenzeno carbodiimida (PS-carbodiimida) (0,73 g; 0,9 mmol) foi adicionada à mistura de reação deste modo obtida, sob uma atmosfera inerte.

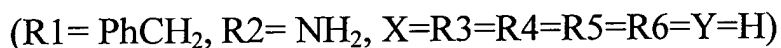
5 A suspensão foi depois agitada por 16 horas.

A mistura de reação foi filtrada e o produto sólido obtido foi lavado com diclorometano. A solução foi depois tratada com uma resina Amberlyst 15 (200 mg; 0,8 mmol) e resina Amberlyst A21 (250 mg; 1 mmol) e agitada por 2 horas. As resinas foram separadas por filtração e lavadas com
10 diclorometano (2 x 5 ml) e o solvente orgânico foi evaporado sob pressão reduzida para fornecer o produto desejado.

Composto Nº	P.M	Rendimento (mg)	LC/MS (M+H)*
6	400,38	51	401,3
7	400,38	129	401,3
8	423,31	80	423,2
9	413,31	18	413,1

Exemplo 10

Preparação do Composto 10



15 a) ácido 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]benzóico

Uma mistura de ácido antranílico (6,8 g; 0,050 mol), dicarbonato de diterc-butila (16,4 ml; 0,071 mol), NaOH 0,5 N (100 ml), dioxano (50 ml) e acetonitrila (10 ml), foi mantida sob agitação na temperatura ambiente por 16 horas. O solvente foi removido por evaporação
20 sob pressão reduzida e o resíduo foi tratado com uma mistura de 100 g de gelo e 100 ml de uma solução aquosa de ácido cítrico a 10%. A solução foi extraída com acetato de etila (3 x 100 ml). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução saturada de NaCl (50 ml) e depois secadas em Na₂SO₄.

25 Após a filtração o solvente foi removido por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo deste modo obtido foi cristalizado a partir de uma mistura de hexano:acetato de etila = 3:1 para produzir o produto do título (4,9

g).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,49 (s, 9 H), 7,07 (td, $J = 7,80, 7,50$, 1,20 Hz, 1 H), 7,57 (td, $J = 8,53, 7,22, 1,82$ Hz, 1 H), 7,96 (dd, $J = 7,97, 1,72$ Hz, 1 H), 8,28 (dd, $J = 8,58, 0,91$ Hz, 1 H), 10,51 (s, 1 H), 13,55 (br. s., 1 H).

5 b) cloridreto de 2-amino-N-(9-benzil-9H-carbazol-3-il)benzamida

4-dimetilaminopiridina (0,31 g, 0,0025 mol) e 9-(fenilmetil)-9H-carbazol-3-amina, obtida como descrito no Exemplo 3c) (0,626 g, 0,0023 mol), foram adicionadas a uma solução do produto obtido na etapa a) anterior (0,496 g, 0,0021 mol) em diclorometano (5 ml).

10 A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 5 minutos, adicionada com N,N-diciclo-hexilcarbodiimida (0,475 g, 0,0023 mol) e mantida sob agitação na temperatura ambiente por 2 dias.

Subseqüentemente a mistura foi diluída com diclorometano (15 ml) e filtrada através de uma camada de sílica. A solução foi lavada com
15 uma solução de ácido cítrico aquosa a 10% (3 x 10 ml), água (2 x 10 ml) e um solução saturada de NaCl (10 ml), respectivamente. A fase orgânica foi secada em Na_2SO_4 e o solvente foi removido sob pressão reduzida.

O produto deste modo obtida (1,3 g) foi purificado por cromatografia por vaporização instantânea eluindo com uma mistura de
20 hexano:acetato de etila = 7:3, e depois cristalizado a partir de uma mistura de hexano:acetato de etila = 95:5.

O produto deste modo obtida (350 mg, 0,712 mmol) foi dissolvido em acetato de etila (50 ml) e tratado com uma solução de HCl em etanol 3M (26 ml). O solvente foi removido através da evaporação sob
25 pressão reduzida e o resíduo foi cristalizado a partir de uma mistura de etanol absoluto:acetato de etila = 1:1. O cloridreto de 2-amino-N-(9-benzil-9H-carbazol-3-il)benzamida (0,2 g) foi deste modo obtido.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5,66 (s, 2 H), 7,01 (t, $J = 7,51$ Hz, 1 H), 7,08 - 7,50 (m, 12 H), 7,62 (d, $J = 8,59$ Hz, 2 H), 7,70 (dd, $J = 8,82, 1,80$

Hz, 1 H), 7,84 (dd, $J = 7,76, 0,99$ Hz, 1 H), 8,10 (d, $J = 7,60$ Hz, 1 H), 8,56 (d, $J = 1,65$ Hz, 1 H), 10,34 (br. s., 1 H).

Exemplo 11

Preparação do Composto 11

5 (R1=CH₃CH₂, R2=N(CH₃)₂, R3=R4=R5=R6=X=Y=H)

a) cloridreto de 2-dimetilamino-N-(9-etil-9H-carbazol-3-il)benzamida

3-amino-9-etilcarbazol (0,484 g, 0,0023 mol) foi reagido com ácido N-dimetil antranílico (0,347 g, 0,0021 mol) trabalhando-se em uma maneira similar ao Exemplo 10b.

10 O produto deste modo obtido (0,9 g) foi purificado por cromatografia por vaporização instantânea eluindo-se com uma mistura de hexano:acetato de etila = 8:2. Subseqüentemente, este foi dissolvido em etanol, tratado com uma solução de HCl em etanol 3 M (2,0 ml) e mantido na temperatura ambiente por 3 horas. Depois o solvente foi removido sob
15 pressão reduzida e o resíduo foi cristalizado a partir de uma mistura de álcool isopropílico: éter isopropílico = 1: 3.

O cloridreto de 2-dimetilamino-N-(9-etil-9H-carbazol-3-il)benzamida (0,25 g) foi deste modo obtido.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ ppm 1,29 - 1,38 (m, $J = 7,01, 7,01$ Hz, 3 H), 3,21 (s, 6 H), 4,45 (q, $J = 7,16$ Hz, 2 H), 7,24 (td, $J = 7,86, 7,05, 0,88$ Hz, 1 H), 7,50 (td, $J = 8,26, 7,09, 1,17$ Hz, 1 H), 7,56 - 7,69 (m, 3 H), 7,73 - 7,83 (m, 2 H), 7,91 (d, $J = 8,00$ Hz, 1 H), 8,09 - 8,16 (m, 2 H), 8,56 (d, $J = 1,75$ Hz, 1 H).
20

Exemplo 12

25 Preparação do Composto 12

(R1=CH₃(CH₂)₄, R2=Cl, R3=R4=R5=R6=X=Y=H)

a) 9-pentil-9H-carbazol

Carbazol (5 g, 0,030 mol) foi reagido com 1-bromopentano (7,5 ml, 0,06 mol) trabalhando-se em uma maneira similar ao Exemplo 1a).

O produto sólido obtido após filtração fria (8 g) foi purificado por filtração através de uma camada de sílica eluindo-se com uma mistura de hexano: acetato de etila = 8: 2.

Deste modo foi obtido o produto desejado (6 g).

- 5 ^1H RMN (300 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 0,82 - 0,94 (m, $J = 7,00$, 7,00 Hz, 3 H), 1,28 - 1,44 (m, 4 H), 1,79 - 1,94 (m, 2 H), 4,28 (t, $J = 7,23$ Hz, 2 H), 7,21 (td, $J = 7,86$, 6,76, 1,32 Hz, 2 H), 7,36 - 7,49 (m, 4 H), 8,09 (d, $J = 7,75$ Hz, 2 H).

b) 3-nitro-9-pentil-9H-carbazol

- 10 O produto obtido como descrito na etapa a) anterior (1 g, 0,0042 mol) foi reagido trabalhando-se em uma maneira similar ao Exemplo 1 b).

- 15 O produto deste modo obtido (0,9 g) foi purificado através de cromatografia por vaporização instantânea eluindo-se com uma mistura de hexano: acetato de etila = 10: 1 e o produto resultante (0,54 g) foi usado sem purificação adicional.

- 20 ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,75 - 0,85 (m, $J = 7,00$, 7,00 Hz, 3 H), 1,19 - 1,37 (m, 4 H), 1,70 - 1,86 (m, 2 H), 4,47 (t, $J = 7,10$ Hz, 2 H), 7,33 (td, $J = 7,90$, 7,00, 0,80 Hz, 1 H), 7,58 (td, $J = 7,68$, 1,16 Hz, 1 H), 7,72 (d, $J = 8,42$ Hz, 1 H), 7,78 (d, $J = 9,08$ Hz, 1 H), 8,33 (dd, $J = 9,17$, 2,39 Hz, 1 H), 8,40 (d, $J = 7,76$ Hz, 1 H), 9,17 (d, $J = 2,31$ Hz, 1 H).

c) 9-pentil-9H-carbazol-3-amina

- 25 O produto obtido como descrito na etapa b) anterior (2,6 g, 0,0092 mol) foi reagido trabalhando-se em uma maneira similar ao Exemplo 1 c).

O produto deste modo obtido (2 g) foi purificado através de cristalização a partir de hexano para produzir o produto desejado (1,3 g).

GC/MS (m/z): 252 (íon molecular), 195 (pico básico)

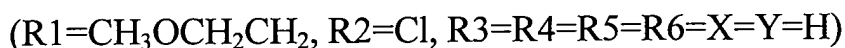
d) 2-cloro-N-(9-pentil-9H-carbazol-3-il)benzamida

O produto obtido como descrito na etapa c) anterior (0,6 g, 0,0024 mol) foi reagido trabalhando-se em uma maneira similar ao Exemplo 1d).

O produto deste modo obtido (0,9 g) foi purificado através da cristalização a partir de uma mistura de hexano: acetato de etila = 4: 1. O 2-cloro-N-(9-pentil-9H-carbazol-3-il)benzamida (0,3 g) foi deste modo obtido.
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,81 (t, J = 7,00 Hz, 3 H), 1,21 - 1,36 (m, 4 H), 1,71 - 1,86 (m, 2 H), 4,38 (t, J = 6,97 Hz, 2 H), 7,19 (td, J = 7,90, 7,00, 0,80 Hz, 1 H), 7,41 - 7,71 (m, 8 H), 8,09 (d, J = 7,49 Hz, 1 H), 8,56 (d, J = 1,74 Hz, 1 H), 10,47 (s, 1 H).

Exemplo 13

Preparação do Composto 13



a) 9-(2-metoxietil)-9H-carbazol

Carbonato de cézio (19,5 g, 0,06 mol) foi adicionado a uma solução de carbazol (5 g, 0,030 mol) em DMF (100 ml) e a mistura foi mantida sob agitação por 1 hora na temperatura ambiente. Éter 2-bromoetilmetílico (5,6 ml, 0,06 mol) foi adicionado e a mistura foi mantida sob agitação a 90°C por 5 horas.

Subseqüentemente a mistura de reação foi vertida em água (300 ml) e agitada na temperatura ambiente por 2 horas. O sólido (4,8 g) foi filtrado e usado sem qualquer purificação adicional.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,18 (s, 3 H), 3,71 (t, J = 5,41 Hz, 2 H), 4,55 (t, J = 5,41 Hz, 2 H), 7,19 (td, J = 7,80, 7,10, 1,00 Hz, 2 H), 7,44 (td, J = 8,26, 7,09, 1,17 Hz, 2 H), 7,60 (d, J = 8,18 Hz, 2 H), 8,14 (dt, J = 7,75, 0,90 Hz, 2 H).

b) 3-nitro-9-(2-metoxietil)-9H-carbazol

O produto obtido como descrito na etapa a) anterior (6 g, 0,027 mol) foi reagido trabalhando-se em uma maneira similar ao Exemplo 1 b).

O produto deste modo obtido (7,2 g) foi purificado através da cristalização a partir do tolueno para produzir o produto desejado (4,5 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,16 (s, 3 H), 3,74 (t, J = 5,19 Hz, 2 H), 4,66 (t, J = 5,19 Hz, 2 H), 7,33 (ddd, J = 8,00, 7,00, 0,88 Hz, 1 H), 7,57 (ddd, J = 8,25, 7,20, 1,17 Hz, 1 H), 7,74 (dt, J = 8,18, 0,88 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 9,06 Hz, 1 H), 8,33 (dd, J = 9,21, 2,34 Hz, 1 H), 8,40 (dt, J = 7,75, 0,88 Hz, 1 H), 9,16 (d, J = 2,34 Hz, 1 H).

c) 9-(2-metoxietil)-9H-carbazol-3-amina

O produto obtido como descrito na etapa b) anterior (3 g, 0,011 mol) foi reagido trabalhando-se em uma maneira similar ao Exemplo 1c).

O produto deste modo obtido (2,7 g) foi cristalizado a partir de uma mistura de hexano: acetato de etila = 2: 1 para produzir o produto desejado (1,1 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,18 (s, 3 H), 3,66 (t, J = 5,55 Hz, 2 H), 4,42 (t, J = 5,48 Hz, 2 H), 4,70 (s, 2 H), 6,81 (dd, J = 8,48, 2,19 Hz, 1 H), 7,06 (ddd, J = 7,80, 7,00, 0,88 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 1,90 Hz, 1 H), 7,29 (d, J = 8,48 Hz, 1 H), 7,32 (ddd, J = 8,25, 7,00, 1,25 Hz, 1 H), 7,46 (dt, J = 8,25, 0,88 Hz, 1 H), 7,91 (dt, J = 7,60, 0,88 Hz, 1 H).

d) 2-cloro-N-[9-(2-metoxietil)-9H-carbazol-3-il]benzamida

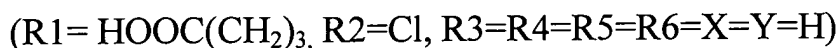
O produto obtido como descrito na etapa c) anterior (0,58 g, 0,0024 mol) foi reagido com cloreto de 2-clorobenzoíla (0,36 ml, 0,0028 mol) trabalhando-se em uma maneira similar ao Exemplo 1 d).

O produto deste modo obtido (0,9 g) foi cristalizado a partir de uma mistura de hexano: acetato de etila = 2: 1. Deste modo foi obtido o 2-cloro-N-[9-(2-metoxietil)-9H-carbazol-3-il]benzamida (0,5 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,18 (s, 3 H), 3,72 (t, J = 5,28 Hz, 2 H), 4,55 (t, J = 5,37 Hz, 2 H), 7,19 (ddd, J = 7,90, 7,00, 0,88 Hz, 1 H), 7,39 - 7,69 (m, 8 H), 8,08 (d, J = 7,76 Hz, 1 H), 8,54 (d, J = 1,82 Hz, 1 H), 10,47 (s, 1 H).

Exemplo 14

Preparação do Composto 14

a) 4-(9H-carbazol-9-il)butanonitrila

5 Carbazol (10 g, 0,060 mol) foi reagido com 4-bromobutironitrila (11,9 ml, 0,12 mol) trabalhando-se em uma maneira similar ao Exemplo 1 a).

O produto sólido obtido após filtração fria (18 g) foi purificado através de cromatografia por vaporização instantânea eluindo-se com uma
10 mistura de hexano: acetato de etila = 8: 2. Deste modo foi obtido o produto desejado (10 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,03 - 2,15 (m, J = 7,23, 7,23, 7,23, 7,23 Hz, 2 H), 2,55 (t, J = 7,23 Hz, 2 H), 4,46 (t, J = 7,16 Hz, 2 H), 7,21 (td, J = 7,86, 7,05, 1,02 Hz, 2 H), 7,47 (td, J = 8,26, 7,09, 1,32 Hz, 2 H), 7,62 (dt, J = 8,22, 0,79 Hz, 2 H), 8,16 (dq, J = 7,75, 0,73, 0,58 Hz, 2 H).
15

b) 4-(3-nitro-9H-carbazol-9-il)butanonitrila

O produto obtido como descrito na etapa a) anterior (5 g, 0,0213 mol) foi reagido trabalhando-se em uma maneira similar ao Exemplo 1 b).

20 O produto deste modo obtido (5,2 g) foi cristalizado a partir de etanol a 95 ° para produzir o produto desejado (4,8 g). GC/MS (m/z): 279 (íon molecular), 225 (pico básico)

c) 4-(3-amino-9H-carbazol-9-il)butanonitrila

25 O produto obtido como descrito na etapa b) anterior (2,3 g, 0,0082 mol) foi reagido trabalhando-se em uma maneira similar ao Exemplo 1 c).

O produto deste modo obtido (2,3 g) foi purificado através de cromatografia por vaporização instantânea eluindo-se com uma mistura de hexano: acetato de etila = 4: 6. Deste modo foi obtido o produto desejado (1,4

g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,95 - 2,12 (m, J = 7,20, 7,20, 7,20, 7,20 Hz, 2 H), 2,50 (t, J = 7,20 Hz, 2 H), 4,33 (t, J = 7,16 Hz, 2 H), 4,74 (s, 2 H), 6,84 (dd, J = 8,62, 2,19 Hz, 1 H), 7,09 (td, J = 7,90, 7,00, 1,00 Hz, 1 H),
 5 7,28 (d, J = 1,90 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 8,62 Hz, 1 H), 7,36 (td, J = 8,22, 7,05, 1,24 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 7,94 (d, J = 7,45 Hz, 1 H).

d) ácido 4-(3-amino-9H-carbazol-9-il)butanóico

O produto obtido como descrito nas etapa c) anterior (0,7 g, 2,81 mmol) foi reagido em água (5 ml) com ácido sulfúrico a 95% (2,8 ml, 50
 10 mmol) até o refluxo por uma noite.

Depois, a mistura de reação foi resfriada, vertida em gelo (50 g) e o produto sólido foi coletado por filtração. Deste modo foi obtido o produto desejado (0,83 g), que foi usado na próxima reação sem qualquer purificação adicional.

15 e) ácido 4-{[3-(2-clorobenzamido)]-9H-carbazol-9-il}butanóico

O produto obtido como descrito na etapa d) anterior (0,3 g, 1,19 mmol) foi reagido com cloreto de 2-clorobenzoíla (0,171 ml, 1,35 mmol) trabalhando-se em uma maneira similar ao Exemplo 1d).

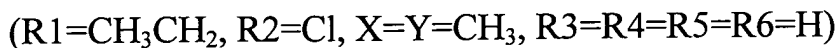
A mistura de reação foi lavada com HCl 1N (3 x 6 ml). As
 20 fases orgânicas foram separadas. O solvente foi removido a partir das fases orgânicas combinadas sob pressão reduzida.

Deste modo foi obtido o ácido 4-([3-(2-clorobenzamido)]-9H-carbazol-9-il}butanóico (0,15 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,92 - 2,07 (m, J = 7,00, 7,00, 7,00, 7,00 Hz, 2 H), 2,27 (t, J = 7,00 Hz, 2 H), 4,41 (t, J = 7,14 Hz, 1 H), 7,20 (td, J = 7,80, 7,00, 0,80 Hz, 1 H), 7,37 - 7,80 (m, 9 H), 8,10 (d, J = 7,50 Hz, 1 H),
 25 8,57 (d, J = 1,83 Hz, 1 H), 10,48 (s, 2 H).

Exemplo 15

Preparação do Composto 15



a) 6-bromo-9-etil-1,4-dimetil-3-nitro-9H-carbazol

6-bromo-1,4-dimetil-3-nitro-9H-carbazol (preparado como descrito em Chem. Pharm. Bull 35(1), 425-428 (1987), (4,8 g, 0,015 mol) foi reagido com iodoetano trabalhando-se em uma maneira similar ao Exemplo 1 a).

O produto sólido obtido após a filtração (5,1 g) foi usado sem qualquer purificação adicional.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,34 (t, J = 7,02 Hz, 3 H), 2,83 (s, 3 H), 2,93 (s, 3 H), 4,67 (q, J = 7,21 Hz, 2 H), 7,71 (dd, J = 8,70, 1,70 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,50 Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 8,38 (d, J = 1,75 Hz, 1 H).

b) 6-bromo-9-etil-1,4-dimetil-3-amino-9H-carbazol

O produto obtido como descrito na etapa a) anterior (5 g, 0,014 mol) foi reagido trabalhando-se em uma maneira similar ao Exemplo 1c).

O produto sólido obtido após a filtração (5,1 g) foi usado sem qualquer purificação adicional. GC/MS (m/z): 316, 318 (íon molecular, pico básico)

c) 9-etil-1,4-dimetil-3-amino-9H-carbazol

Uma solução do produto obtido na etapa b) anterior (2 g, 0,006 mol) em THF (25 ml) foi adicionado a uma suspensão de LiAlH₄ (0,95 g, 0,025 mol) em THF anidro (25 ml). A suspensão foi submetida ao refluxo por 24 horas. Subseqüentemente, a suspensão foi deixada resfriar até a temperatura ambiente e adicionada com uma mistura de H₂O e THF 1:1 e NaOH (1,9 g).

O THF foi removido por evaporação sob pressão reduzida e o resíduo aquoso foi colocado em um funil de separação e extraído com acetato de etila (2 x 50 ml). A fase orgânica foi separada e secada em Na₂SO₄. O solvente foi removido por evaporação sob pressão reduzida e o resíduo deste modo obtido (1,3 g) foi usado sem qualquer purificação adicional. GC/MS

(m/z): 238 (íon molecular), 209 (pico básico).

d) 2-cloro-N-(9-etil-1,4-dimetil-9H-carbazol-3-il)benzamida

O produto obtido como descrito na etapa c) anterior (1,2 g, 0,005 mol) foi reagido trabalhando-se em uma maneira similar ao Exemplo 1 d). O produto deste modo obtido (2 g) foi purificado por cromatografia por vaporização instantânea eluindo-se com uma mistura de hexano: acetato de etila = 8: 2 e depois cristalizado a partir de uma mistura de clorofórmio: hexano = 1: 1. Deste modo foi obtido o 2-cloro-N-(9-etil-1,4-dimetil-9H-carbazol-3-il)benzamida (0,2 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,32 (t, J = 7,00 Hz, 3 H), 2,72 (s, 3 H), 2,79 (s, 3 H), 4,65 (q, J = 6,94 Hz, 2 H), 7,17 (s, 1 H), 7,22 (td, J = 8,00, 7,00, 0,80 Hz, 1 H), 7,42 - 7,70 (m, 6 H), 8,21 (d, J = 7,93 Hz, 1 H), 10,03 (s, 1 H).

Exemplo 16

15 Preparação do Composto 16

(R1=CH₃CH₂, R2=Cl, X=CH₃, R3=R4=R5=R6=Y=H)

a) 9-etil-9H-carbazol

Carbazol (4 g, 0,024 mol) foi reagido com iodoetano trabalhando-se em uma maneira similar ao Exemplo 1a).

20 O produto sólido obtido após filtração (4,4 g) foi usado sem qualquer purificação adicional.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,31 (t, J = 7,16 Hz, 3 H), 4,44 (q, J = 7,02 Hz, 2 H), 7,16 - 7,23 (m, J = 7,90, 7,00, 1,00 Hz, 2 H), 7,45 (td, J = 8,30, 7,00, 1,10 Hz, 2 H), 7,60 (d, J = 8,18 Hz, 2 H), 8,15 (d, J = 7,60 Hz, 2 H).

25 b) 9-etil-3-nitro-9H-carbazol

O produto obtido como descrito na etapa a) anterior (4 g, 0,0014 mol) foi reagido trabalhando-se em uma maneira similar ao Exemplo 1 b).

O produto deste modo obtido (6 g) foi purificado por

cromatografia por vaporização instantânea eluindo-se com uma mistura de hexano: acetato de etila = 8: 2. Deste modo foi obtido o produto desejado (2,8 g).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,35 (t, $J = 7,16$ Hz, 3 H), 4,54 (q, $J = 7,31$ Hz, 2 H), 7,34 (ddd, $J = 8,20, 7,40, 0,80$ Hz, 1 H), 7,59 (ddd, $J = 8,20, 7,30, 1,30$ Hz, 1 H), 7,74 (dt, $J = 8,18, 0,80$ Hz, 1 H), 7,80 (d, $J = 9,06$ Hz, 1 H), 8,35 (dd, $J = 9,06, 2,34$ Hz, 1 H), 8,41 (dt, $J = 7,60, 0,80$ Hz, 1 H), 9,18 (d, $J = 2,34$ Hz, 1 H).

c) 9-etil-4-metil-3-nitro-9H-carbazol

O produto obtido como descrito na etapa b) anterior (2,8 g, 0,0012 mol) foi dissolvido em THF anidro (cerca de 100 ml). A solução foi trazida até -15°C em uma atmosfera inerte. Uma solução 3M de CH_3MgCl em THF (5,7 ml, 0,012 mol) foi adicionada e a mistura de reação foi mantida sob agitação por 1 hora a -15°C . Subseqüentemente, DDQ (2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona) (4,5 g, 0,0020 mol) foi adicionado e a mistura de reação foi deixada alcançar a temperatura ambiente e mantida sob agitação por 48 horas.

A mistura de reação foi diluída com diclorometano (100 ml) e lavada com água (2 x 60 ml). A fase orgânica foi separada e secada em Na_2SO_4 .

O solvente foi depois removido por evaporação sob pressão reduzida e o resíduo deste modo obtido foi purificado por cromatografia por vaporização instantânea eluindo-se com uma mistura de hexano: acetato de etila = 8: 2. As frações puras foram combinadas para fornecer o produto desejado (0,6 g).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,33 (t, $J = 7,16$ Hz, 3 H), 3,03 (s, 3 H), 4,53 (q, $J = 7,31$ Hz, 2 H), 7,35 (ddd, $J = 8,18, 7,00, 1,20$ Hz, 1 H), 7,59 (ddd, $J = 8,20, 7,30, 1,20$ Hz, 1 H), 7,67 (d, $J = 9,06$ Hz, 1 H), 7,77 (d, $J = 8,18$ Hz, 1 H), 8,10 (d, $J = 9,06$ Hz, 1 H), 8,33 (d, $J = 8,18$ Hz, 1 H).

d) 9-etil-4-metil-9H-carbazol-3-amina

O produto obtido como descrito na etapa c) anterior (0,4 g, 0,0016 mol) foi reagido trabalhando-se em uma maneira similar ao Exemplo 1 c).

5 O produto deste modo obtido (0,5 g) foi purificado pela cromatografia por vaporização instantânea eluindo-se com um CHCl_3 . Deste modo foi obtido o produto desejado (0,3 g).

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,24 (t, $J = 7,02$ Hz, 3 H), 2,57 (s, 3 H), 4,32 (q, $J = 7,02$ Hz, 2 H), 4,55 (s, 2 H), 6,91 (d, $J = 8,48$ Hz, 1 H), 7,09 (ddd, $J = 8,18, 7,00, 1,00$ Hz, 1 H), 7,18 (d, $J = 8,48$ Hz, 1 H), 7,35 (ddd, $J = 8,00, 7,20, 1,20$ Hz, 1 H), 7,48 (d, $J = 8,18$ Hz, 1 H), 8,15 (d, $J = 7,89$ Hz, 1 H).

d) 2-cloro-N-(9-etil-4-metil-9H-carbazol-3-il)benzamida

15 O produto obtido como descrito na etapa d) anterior (0,3 g, 0,0013 mol) foi reagido trabalhando-se em uma maneira similar ao Exemplo 1d).

O produto deste modo obtido (0,5 g) foi cristalizado 2 vezes a partir de uma mistura de hexano: acetato de etila = 1: 2. Deste modo foi obtido o 2-cloro-N-(9-etil-4-metil-9H-carbazol-3-il)benzamida (0,23 g).

20 ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,31 (t, $J = 7,10$ Hz, 3 H), 2,77 (s, 3 H), 4,47 (q, $J = 7,05$ Hz, 2 H), 7,23 (ddd, $J = 8,00, 7,00, 1,00$ Hz, 1 H), 7,39 - 7,72 (m, 8 H), 8,23 (d, $J = 7,93$ Hz, 1 H), 10,09 (s, 1 H).

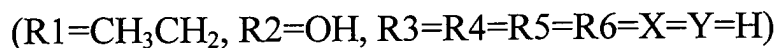
Exemplos 17 e 18

Preparação dos Compostos 17 e 18

25 Os compostos 17 e 18 podem ser preparados trabalhando-se em uma maneira similar àquela descrita nos Exemplos de 1 a 16 acima.

Exemplo 19

Preparação do Composto Comparativo A



a) N-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-2-metoxibenzamida

3-Amino-9-etilcarbazol (5,6 g; 0,027 mol) foi reagido com cloreto de 2-metoxibenzoila (4,35 ml; 0,029 mol) trabalhando-se em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 4.

5 O resíduo deste modo obtido (3,5 g) foi cristalizado a partir de isopropanol para fornecer o produto desejado (2,5 g).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 3,96 (s, 3 H), 4,43 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 7,10 (td, J = 7,4, 1,0 Hz, 1 H), 7,15 - 7,24 (m, 2 H), 7,41 - 7,48 (m, 1 H), 7,48 - 7,55 (m, 1 H), 7,55 - 7,61 (m, 2 H), 7,70 - 7,79 (m, 2 H), 8,10 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,58 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 10,13 (br, s, 1 H).

b) N-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-2-hidroxibenzamida

15 A uma solução que contém tribrometo de boro (1 M em diclorometano, 0,2 ml; 0,001 mol) em diclorometano (10 ml) foi adicionado o produto obtido como descrito na etapa a) acima (0,5 g; 0,001 mol). A mistura deste modo obtida foi agitada por 16 horas.

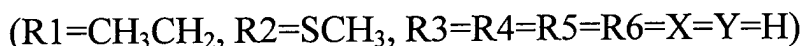
20 A mistura de reação foi transferida em um funil de separação e lavada com H₂O (2 x 50 ml). A fase orgânica foi separada e secada em Na₂SO₄. O solvente foi removido por evaporação sob pressão reduzida e o resíduo deste modo obtido (0,4 g) foi cristalizado a partir de etanol.

O N-(9-Etil-9H-carbazol-3-il)-2-hidroxibenzamida (0,25 g) foi deste modo obtido.

25 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, 70°C), δ ppm 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 4,45 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 5,55 (br, s, 1 H), 6,94 - 7,02 (m, 2 H), 7,21 (t, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,41 - 7,77 (m, 5 H), 8,04 - 8,15 (m, 2 H), 8,42 - 8,48 (m, 1 H), 10,33 (br, s, 1 H).

Exemplo 20

Preparação do Composto Comparativo B



O Composto Comparativo B foi preparado em uma maneira similar àquela descrita com respeito aos Compostos de 6 a 9, iniciando com 9-etil-3-aminocarbazol e ácido 2-metilmercaptobenzóico.

LC/MS (M+H)⁺ = 361,2.

5 Exemplo 21

Teste de atividade *in vitro*

Este teste permite a avaliação da capacidade inibitória na produção das prostaglandinas PGE₂ e a seletividade relativa à produção das prostaglandinas PGF_{2α}.

10 A linha celular A549, adenocarcinoma pulmonar humano, foi usada, que é particularmente sensível ao estímulo com citocinas pró-inflamatória, por exemplo IL-1_β, e, em resposta a este estímulo, é particularmente ativa na produção e liberação de dois prostanóides: PGE₂ e PGF_{2α}, (Thoren S. Jakobsson P-J, 2000).

15 As células foram estimuladas com 1L-1_β (1 ng/ml) e tratadas de modo simultâneo com o composto de teste por 18 horas em um meio de cultura apropriado (DMEM - Meio de Eagles Modificado de Dulbecco) suplementado com soro fetal bovino a 5% e L-glutamina (4 mM final) e, uma incubadora a 37°C e a uma concentração de CO₂ de 5%.

20 Após a incubação, a quantidade de PGE₂ e PGF_{2α}, produzida e liberada no sobrenadante foram ensaiadas usando um kit EIA (produzido e vendido por Cayman Chemicals, Ann Arbor, MI, EUA).

Os Compostos Comparativos usados foram indometacina (Sigma-Aldrich), um medicamento anti-inflamatório não esteroide que inibe
25 em medidas iguais tanto a PGE₂ quanto a PGF_{2α}, e também os compostos da fórmula (I) em que R1=CH₃CH₂, R2=OH, R3=R4=R5=R6=X=Y=H (Composto Comparativo A) e R1=CH₃CH₂, R2=SCH₃, R3=R4=R5=R6=X=Y=H (Composto Comparativo B).

Os resultados, dados como porcentagens de inibição da

produção de PGE_2 e de $\text{PGF}_{2\alpha}$ a uma concentração de 10 μM , são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2

Composto	inibição em% a 10 μM	
	PGE_2	$\text{PGF}_{2\alpha}$
1	59	27
2	90	66
3	86	7
4	67	0
5	93	60
6	76	26
7	90	48
8	77	16
A	88	84
B	na	na
indometacina	100	100

na = não ativo na concentração experimental

- 5 Para propósitos ilustrativos, a Tabela 3 apresenta os valores plC_{50} de certos compostos da invenção, onde plC_{50} é o logaritmo negativo do valor IC_{50} , que, por sua vez, é a concentração do composto que inibe 50% da produção de PGE_2 ou of $\text{PGF}_{2\alpha}$ com relação às células que foram estimuladas porém não tratadas com o mesmo composto.

10 **Tabela 3**

Composto	plC_{50}	
	PGE_2	$\text{PGF}_{2\alpha}$
2	6,1	5
3	5,9	< 4
4	6,2	4
6	6,4	< 4
7	5,7	< 4
8	5,4	< 4
indometacina	8,3	8,6

Exemplo 22

Teste de atividade *in vivo*

Este teste permite a avaliação da atividade dos compostos da invenção em um teste nociceptivo de origem inflamatória.

- 15 Os compostos de teste foram avaliados em um modelo experimental que causa estiramento induzido com ácido acético em

camundongos (Stock J.L. *et al.*, J. Clin. Inv. 2001, 107: 325-331). Camundongos fêmeas CD-1 pesando de 25 a 30 g foram usados para o teste.

Os animais foram oralmente tratados com o composto (30 mg/kg) colocados em suspensão em metilcelulose (MTC). Os animais de
5 controle foram oralmente tratados com o veículo sozinho (MTC).

Uma hora após o tratamento, uma injeção intraperitoneal de ácido acético (0,7% v/v em solução salina fisiológica, 16 µl/g de peso corporal) foi dada aos animais para induzir a dor inflamatória e para checar os efeitos do tratamento na resposta nociceptiva.

10 Imediatamente após a administração do ácido acético e pelos 20 minutos seguintes, o número de estiramentos foi medido, o que representa o parâmetro para a avaliação da resposta nociceptiva.

Os animais tratados com os compostos da invenção apresentaram uma redução significativa no estiramento nos 20 minutos a
15 seguir da administração de ácido acético, comparado com os animais tratados com MTC sozinho.

Os resultados obtidos com o Composto 4 são apresentados na Figura 1.

Exemplo 23

20 Teste em células endoteliais primárias humanas (HUVEC)

Este teste permite a avaliação da capacidade dos compostos da invenção de inibirem a produção de PGI₂.

A ausência da atividade inibitória neste prostanóide pode assegurar a manutenção da ação vasoprotetora dos prostanóides PGI₂ e
25 fornece uma informação farmacológica útil com respeito à ausência de efeitos colaterais adversos no endotélio.

A ação dos compostos de teste é avaliada em células HUVEC sob condições basais e condições de estimulação (J. Immunol. 1 de junho de 1989; 142(11): 3993-9).

Os resultados são dados como uma porcentagem da inibição com relação à atividade de controle enzimático.

A indometacina é usada como composto de referência

- 5 Os compostos da invenção não apresentam qualquer inibição significativa da secreção de PGI₂.

Os resultados são apresentados na Tabela 4.

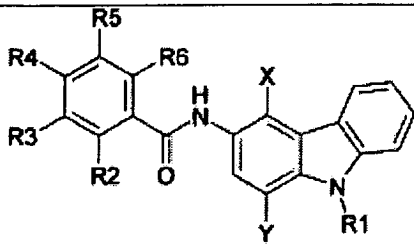
Tabela 4

Composto	LogM	Inibição (%)	Composto de Comparação	IC ₅₀
2	-5	31	indometacina	-8,0
4	-5	21	indometacina	-8,0
6	-5	15	indometacina	-8,0
7	-5	30	indometacina	-8,0

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de 3-aminocarbazol, caracterizado pelo fato de que este é selecionado do grupo que compreende os compostos da Tabela 1 abaixo:

5 **Tabela 1**

 (I)								
Composto N ^o	R1	R2	R3	R4	R5	R6	X	Y
1	CH ₃	Cl	H	H	H	H	H	H
2	CH(CH ₃) ₂	Cl	H	H	H	H	H	H
3	PhCH ₂	Cl	H	H	H	H	H	H
4	CH ₃ CH ₂	CF ₃	H	H	H	H	H	H
5	CH ₃ CH ₂	CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	H
6	CH ₃ CH ₂	F	H	H	H	CF ₃	H	H
7	CH ₃ CH ₂	CF ₃	H	F	H	H	H	H
8	CH ₃ CH ₂	Br	H	H	H	OCH ₃	H	H
9	CH ₃ CH ₂	Cl	H	H	Cl	OCH ₃	H	H
10	PhCH ₂	NH ₂	H	H	H	H	H	H
11	CH ₃ CH ₂	N(CH ₃) ₂	H	H	H	H	H	H
12	CH ₃ (CH ₂) ₄	Cl	H	H	H	H	H	H
13	CH ₃ OCH ₂ CH ₂	Cl	H	H	H	H	H	H
14	HOOC(CH ₂) ₃	Cl	H	H	H	H	H	H
15	CH ₃ CH ₂	Cl	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃
16	CH ₃ CH ₂	Cl	H	H	H	H	CH ₃	H
17	CH ₃ CH ₂	Cl	H	H	H	H	H	CH ₃
18	CH ₃ CH ₂	Cl	H	H	H	H	CH ₃	OCH ₃

e um sal farmacêuticamente aceitável deste.

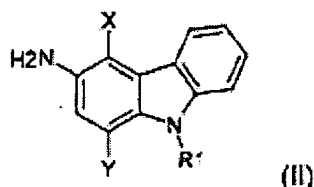
2. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que esta compreende uma dose terapeuticamente eficaz de um composto de 3-aminocarbazol selecionado do grupo que compreende os compostos da Tabela 1 de acordo com a reivindicação 1 acima, ou um sal farmacêuticamente aceitável destes, junto com pelo menos um veículo inerte farmacêuticamente aceitável.

3. Uso de um composto de 3-aminocarbazol selecionado do grupo que compreende os compostos da Tabela 1 de acordo com a reivindicação 1 acima, ou um sal farmacêuticamente aceitável destes,

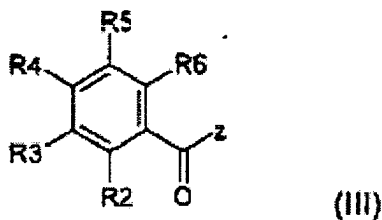
caracterizado pelo fato de ser para o tratamento ou prevenção de processos inflamatórios, tumores, mal de Alzheimer e aterosclerose em mamíferos.

4. Método para preparar um composto sendo 3-aminocarbazol da Tabela 1 de acordo com a reivindicação 1 acima, caracterizado pelo fato de que este compreende as seguintes etapas:

a) reação de uma amina da fórmula (II)

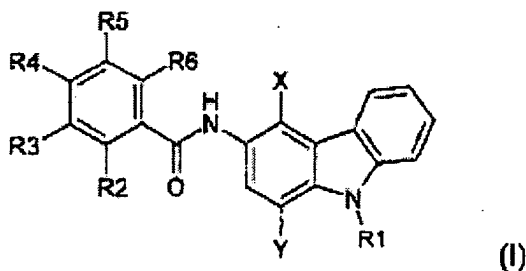


em que R1, X e Y têm os significados indicados na dita Tabela 1, com um composto da fórmula (III)



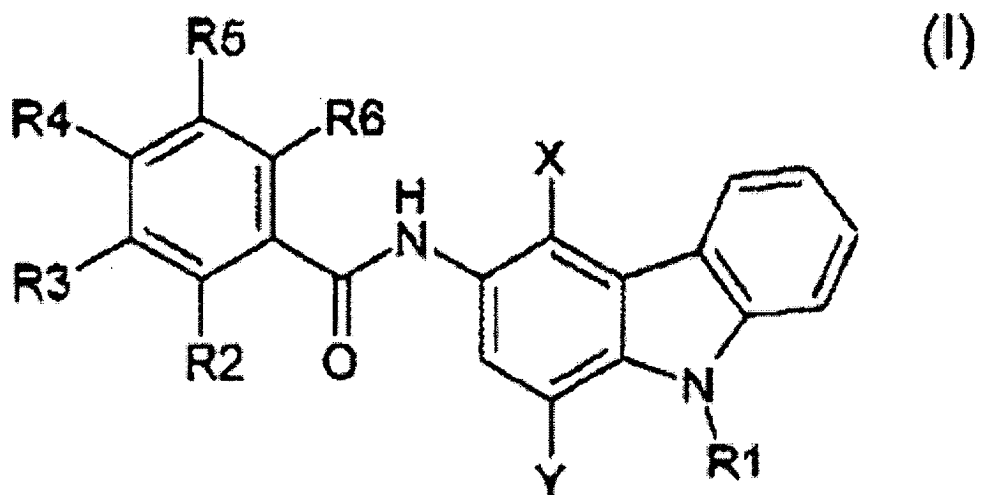
em que R2, R3, R4, R5 e R6 têm os significados indicados na dita Tabela 1, e

10 Z é selecionado do grupo que compreende Cl, Br, OH, OR e OC(O)R, em que R é um alquila linear ou ramificado que contém de 1 a 6 átomos de carbono, para fornecer um composto de 3-aminocarbazol da fórmula (I)



15 em que R1, R2, R3, R4, R5, R6, X e Y têm os significados indicados na dita Tabela 1, e

b) formação opcional de um sal farmacologicamente aceitável do composto da fórmula (I) deste modo obtido.

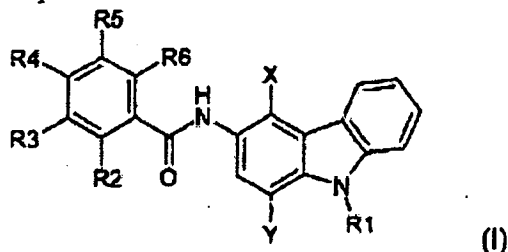


RESUMO

“COMPOSTO DE 3-AMINOCARBAZOL, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UM COMPOSTO DE 3-AMINOCARBAZOL, E, MÉTODO PARA PREPARAR UM COMPOSTO”

5

Um composto da fórmula (I),



em que R1, R2, R3, R4, R5, R6, X e Y têm os significados indicados no relatório descritivo, e os sais farmaceuticamente aceitáveis deste. Uma composição farmacêutica contendo um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste. Um método para preparar o composto
10 acima mencionado da fórmula (I) e os sais farmaceuticamente aceitáveis deste.