



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

(11) PI 0418113-1 B1



(22) Data do Depósito: 23/12/2004

(45) Data de Concessão: 26/03/2019

(54) Título: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODO PARA TRATAR UM DISTÚRBIO PROSTÁTICO, PARA TRATAR UM DISTÚRBIO ANGIOGÊNICO, PARA TRATAR UM DISTÚRBIO PATOLÓGICO, PARA TRATAR UMA DOENÇA OU DISTÚRBIO NEURODEGENERATIVOS, PARA TRATAR MIELOMA MÚLTIPLO OU LEUCEMIA, PARA TRATAR CÂNCER DE TUMORES SÓLIDOS E PARA TRATAR UM TUMOR HEMATOLÓGICO.

(51) Int.Cl.: C07D 487/04; C07D 487/14; A61K 31/407; A61P 35/00.

(30) Prioridade Unionista: 22/12/2004 US 11/017,947; 23/12/2003 US 60/532,182.

(73) Titular(es): CEPHALON, INC..

(72) Inventor(es): NADINE C. BECKNELL; JAMES L. DIEBOLD; DIANE E. GINGRICH; ROBERT L. HUDKINS; DANDU R. REDDY; MING TAO; THEODORE L. UNDERINER; ALLISON L. ZULLI.

(86) Pedido PCT: PCT US2004043160 de 23/12/2004

(87) Publicação PCT: WO 2005/063763 de 14/07/2005

(85) Data do Início da Fase Nacional: 23/06/2006

(57) Resumo: "COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODOS PARA TRATAR UM DISTÚRBIO PROSTÁTICO, PARA TRATAR UM DISTÚRBIO ANGIOGÊNICO, PARA TRATAR UM DISTÚRBIO PATOLÓGICO PARA TRATAR UMA DOENÇA OU DISTÚRBIO NEURODEGENERATIVOS, PARA TRATAR MIELOMA MÚLTIPLO OU LEUCEMIA, PARA TRATAR CÂNCER DE TUMORES SÓLIDOS E PARA TRATAR UM TUMOR HEMATOLÓGICO". A presente invenção no geral diz respeito aos pirrolocarbazóis fundidos selecionados, incluindo suas composições farmacêuticas e métodos de tratar doenças com estes. A presente invenção também é direcionada aos intermediários e processos para fabricar estes pirrolocarbazóis fundidos.

“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODOS PARA TRATAR UM DISTÚRBIO PROSTÁTICO, PARA TRATAR UM DISTÚRBIO ANGIOGÊNICO, PARA TRATAR UM DISTÚRBIO PATOLÓGICO, PARA TRATAR UMA DOENÇA OU DISTÚRBIO NEURODEGENERATIVOS, PARA TRATAR MIELOMA MÚLTIPLO OU LEUCEMIA, PARA TRATAR CÂNCER DE TUMORES SÓLIDOS E PARA TRATAR UM TUMOR HEMATOLÓGICO”

REFERÊNCIA CRUZADA AOS PEDIDOS RELACIONADOS

10 Este pedido reivindica prioridade do Pedido Provisório U.S. Nº 60/532.182, depositado em 23 de Dezembro, 2003, que é incorporado aqui por referência em sua totalidade para todos os propósitos.

CAMPO DA INVENÇÃO

15 A presente invenção no geral diz respeito aos pirrolocarbazóis fundidos, incluindo composições farmacêuticas, kits de diagnóstico, padrões de ensaio ou reagentes contendo os mesmos, e métodos de uso dos mesmos como produtos terapêuticos. A invenção também é direcionada aos intermediários e processos para fabricar estes novos compostos.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

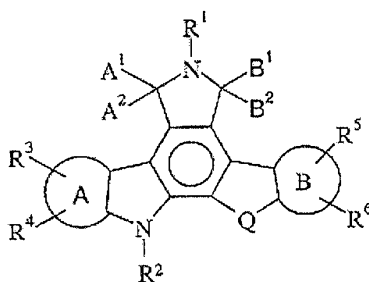
20 As publicações citadas por toda esta divulgação são incorporadas em sua totalidade aqui por referência.

Várias moléculas orgânicas sintéticas pequenas que são biologicamente ativas e no geral conhecidas na técnica como “pirrolocarbazóis fundidos” foram preparadas (Ver as Patentes U.S. Nºs 25 5.475.110; 5.591.855; 5.594.009; 5.616.724; e 6.630.500). Além disso, a Patente U.S. 5.705.511 divulga os compostos de pirrolocarbazol fundidos que possuem uma variedade de atividades farmacológicas funcionais. Os pirrolocarbazóis fundidos foram descobertos ser usados em uma variedade de modos, incluindo: realce da função e/ou sobrevivência de células de linhagem

neuronal, individualmente ou em combinação com fator(es) neurotrófico(s) e/ou indolocarbazóis; realce da atividade induzida por fator trófico; inibição da atividade da proteína cinase C (“PKC”); inibição da atividade de *trk* tirosina cinase; inibição da proliferação de uma linhagem celular do câncer de próstata; inibição das vias celulares envolvidas no processo de inflamação; e realce da sobrevivência de células neuronais em risco de morte. Entretanto, permanece uma necessidade para novos derivados de pirrolocarbazol que possuem propriedades benéficas. Esta invenção é direcionada a estes, assim como a outras finalidades importantes.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção em um aspecto é direcionada aos compostos de pirrolocarbazol fundidos da Fórmula I:



I

e suas formas estereoisoméricas, misturas de formas estereoisoméricas, ou suas formas de sal farmaceuticamente aceitável, em que os membros constituintes são definidos abaixo.

Os pirrolocarbazóis fundidos da presente invenção podem ser usados em uma variedade de modos, incluindo: para a inibição da angiogênese; como agentes antitumores; para o realce da função e/ou sobrevivência de células da linhagem neuronal, individualmente ou em combinação com fator(es) neurotrófico(s) e/ou indolocarbazóis; para o realce da atividade induzida por fator trófico; inibição da atividade de cinase, tal como *trk* tirosina cinase (“*trk*”), cinase do receptor do fator de crescimento endotelial vascular (“VEGFR”), preferivelmente VEGFR1 e VEGFR2, cinase

de linhagem mista (“MLK”), cinase que porta zíper de leucina duplo (“DLK”), cinase do receptor do fator de crescimento derivada de plaqueta (“PDGFR”), proteína cinase C (“PKC”), Tie-2, ou CDK-1, -2, -3, -4, -5, -6; para a inibição de fosforilação de *trk* estimulada por NGF; para a inibição da proliferação de uma linhagem celular do câncer de próstata; para a inibição das vias celulares envolvidas no processo de inflamação; e para o realce da sobrevivência de células neuronais em risco de morte. Além disso, os pirrolocarbazóis fundidos podem ser úteis para a inibição de c-met, c-kit, e Flt-3 mutado contendo duplicações em tandem internas no domínio de justamembrana. Por causa destas atividades variadas, os compostos divulgados encontram utilidade em uma variedade de ambientes, incluindo ambientes de pesquisa e terapêuticos.

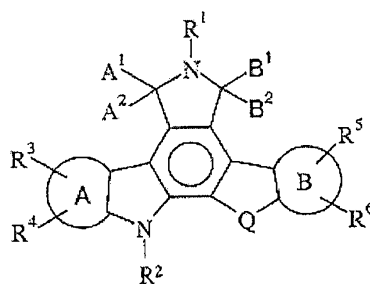
Em outras formas de realização, os compostos da presente invenção são úteis para tratar ou prevenir angiogênese e distúrbios angiogênicos tais como câncer de tumores sólidos, endometriose, retinopatia, retinopatia diabética, psoríase, hemangioblastoma, distúrbios oculares ou degeneração macular. Em uma outra forma de realização, os compostos da presente invenção são úteis para tratar ou prevenir neoplasia, artrite reumatóide, artrite crônica, fibrose pulmonar, mielofibrose, cura de ferimento anormal, aterosclerose, ou restenose. Em outras formas de realização, os compostos da presente invenção são úteis para tratar ou prevenir doenças e distúrbios neurodegenerativos, tais como mal de Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica, doença de Parkinson, acidente vascular cerebral, isquemia, doença de Huntington, demência da AIDS, epilepsia, esclerose múltipla, neuropatia periférica, neuropatia periférica induzida por quimioterapia, neuropatia periférica relacionada a AIDS, ou lesões do cérebro ou da medula espinhal. Em formas de realização adicionais, os compostos da presente invenção são úteis para tratar ou prevenir distúrbios prostáticos tais como câncer prostático ou hiperplasia prostática benigna. Ainda em outras formas

de realização, os compostos da presente invenção são úteis para tratar ou prevenir mieloma múltiplo e leucemias incluindo, mas não limitados a, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crônica, leucemia linfocítica aguda, e leucemia linfocítica crônica.

5 Em outro aspecto, a presente invenção é direcionada às composições farmacêuticas que compreendem um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção.

DESCRIÇÃO DETALHADA

10 Assim, em uma primeira forma de realização, a presente invenção fornece um novo composto da Fórmula I:



I

em que:

anel A e anel B, independentemente, e cada um junto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados, são selecionados de:

15 (a) um anel de fenileno em que de 1 a 3 átomos de carbono podem ser substituídos por átomos de nitrogênio; e

(b) um anel aromático de 5 membros em que

(1) um átomo de carbono pode ser substituído com um átomo de oxigênio, nitrogênio, ou enxofre;

20 (2) dois átomos de carbono podem ser substituídos com um átomo de enxofre e um de nitrogênio, um átomo de oxigênio e um de nitrogênio, ou dois átomos de nitrogênio; ou

(3) três átomos de carbono podem ser substituídos com três

átomos de nitrogênio, um átomo de oxigênio e dois átomos de nitrogênio, ou um átomo de enxofre e dois átomos de nitrogênio;

A^1 e A^2 são independentemente selecionados de H, H; H, OR; H, SR; H, N(R)₂; e um grupo em que A^1 e A^2 juntos formam uma porção selecionada de =O, =S, e =NR;

B^1 e B^2 são independentemente selecionados de H, H; H, OR; H, SR; H, N(R)₂; e um grupo em que B^1 e B^2 juntos formam uma porção selecionada de =O, =S, e =NR;

contanto que pelo menos um dos pares A^1 e A^2 , ou B^1 e B^2 forma =O;

R é independentemente selecionado de H, alquila opcionalmente substituído, C(=O)R^{1a}, C(=O)NR^{1c}R^{1d}, arilalquila opcionalmente substituído e heteroarilalquila opcionalmente substituído, em que os ditos substituintes opcionais são de um a três grupos R¹⁰;

R^1 é independentemente selecionado de H, C(=O)R^{1a}, OR^{1b}, C(=O)NHR^{1b}, NR^{1c}R^{1d}, e alquila opcionalmente substituído, em que os ditos substituintes opcionais são de um a três grupos R¹⁰;

R^{1a} é independentemente selecionado de alquila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído e heteroarila opcionalmente substituído, em que os ditos substituintes opcionais são de um a três grupos R¹⁰;

R^{1b} é independentemente selecionado de H e alquila opcionalmente substituído, em que os ditos substituintes opcionais são de um a três grupos R¹⁰;

R^{1c} e R^{1d} são cada um independentemente selecionados de H e um alquila opcionalmente substituído, ou junto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um heterocicloalquila opcionalmente substituído, em que os ditos substituintes opcionais são de um a três grupos R¹⁰;

R² é selecionado de H, C(=O)R^{2a}, C(=O)NR^{2c}R^{2d}, SO₂R^{2b},

CO_2R^{2b} , (alquilenos)- $\text{OC}(=\text{O})$ -(alquilenos) CO_2R^{11} , alquila opcionalmente substituído, alquenila opcionalmente substituído, alquinila opcionalmente substituído, cicloalquila opcionalmente substituído, e heterocicloalquila opcionalmente substituído, em que os ditos substituintes opcionais são de um a três grupos R^{10} ;

R^{2a} é independentemente selecionado de alquila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, OR^{2b} , e $\text{NR}^{2c}\text{R}^{2d}$, em que os ditos substituintes opcionais são de um a três grupos R^{10} ;

R^{2b} é selecionado de H e alquila opcionalmente substituído, em que os ditos substituintes opcionais são de um a três grupos R^{10} ;

R^{2c} e R^{2d} são cada um independentemente selecionados de H e alquila opcionalmente substituído, ou junto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um heterocicloalquila opcionalmente substituído, em que os ditos substituintes opcionais são de um a três grupos R^{10} ;

pelo menos um de R^3 , R^4 , R^5 , e R^6 é selecionado de (alquilenos) xOR^{13} , $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$, $(\text{CH}_2)_p\text{OR}^{22}$, $\text{O}-(\text{alquilenos})-\text{R}^{27}$, $\text{OCH}(\text{CO}_2\text{R}^{18})_2$, $\text{OCH}[(\text{CH}_2)_p\text{OR}^{20}]_2$, $\text{C}(=\text{O})-(\text{alquilenos})-\text{R}^{25}$, $\text{NR}^{11}\text{R}^{32}$, $\text{NR}^{11}\text{R}^{33}$, (alquilenos)- $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, $\text{C}(\text{R}^{12})=\text{N}-\text{R}^{18}$, $\text{CH}=\text{N}-\text{OR}^{13}$, $\text{C}(\text{R}^{12})=\text{N}-\text{OR}^{20}$, $\text{C}(\text{R}^{11})=\text{N}-\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{14A}\text{R}^{14B}$, $\text{C}(\text{R}^{11})=\text{N}-\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{18}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{11}(\text{alquilenos})-\text{R}^{26}$, $\text{OC}(=\text{O})[\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}]-\text{R}^{21}$, $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{23}$, $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{S}-\text{R}^{18}$, $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{23}$, $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{11}\text{R}^{23}$, $\text{NR}^{11}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})_2$, $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}(\text{alquilenos})-\text{R}^{24}$, $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})\text{NR}^{16A}\text{R}^{16B}$, alquila substituído, em que um dos substituintes é um grupo espirocicloalquila, (alquilenos) x -cicloalquila opcionalmente substituído, e (alquilenos) x -heterocicloalquila opcionalmente substituído, em que o heterocicloalquila não inclui nenhum N-morfolinila, N-piperidila, ou N-tiomorfolinila não substituído,

em que qualquer um do dito grupo alquilenos pode ser opcionalmente substituído com um a três grupos R^{10} ;

contanto que quando R^3 , R^4 , R^5 , ou R^6 são $C(=O)R^{13}$, então R^{13} não inclui nenhum um grupo heterocicloalquila que contém um nitrogênio ligado à porção carbonila; e

as outras porções de R^3 , R^4 , R^5 , ou R^6 podem ser independentemente selecionadas de H, halogênio, R^{10} , OR^{20} , alquila opcionalmente substituído, alquenila opcionalmente substituído, e alquinila opcionalmente substituído, em que os ditos substituintes opcionais são de um a três grupos R^{10} ;

Q é selecionado de um alquilenos C_{1-2} opcionalmente substituído, em que os ditos substituintes opcionais são de um a três grupos R^{10} , $CR^{20}=CR^{20}$, O, $S(O)_y$, $C(R^7)=N$, $N=C(R^7)$, CH_2-Z' , e $Z'-CH_2$; em que

Z' é selecionado de O, S, C=O, e $C(=NOR^{11})$;

R^7 é selecionado de H, alquila opcionalmente substituído, e OR^{11} , em que os ditos substituintes opcionais são de um a três grupos R^{10} ;

R^{10} é selecionado de alquila, arila, heteroarila, cicloalquila, espirocicloalquila, heterocicloalquila, arilalcóxi, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , $NR^{31A}R^{31B}$, NO_2 , OR^{30} , OCF_3 , =O, $-NR^{30}$, $=N-OR^{30}$, $=N-NR^{31A}R^{31B}$, $OC(=O)R^{30}$, $OC(=O)NHR^{29}$, $O-Si(R^{29})_4$, O-tetraidropiranila, óxido de etileno, $NR^{29}C(=O)R^{30}$, $NR^{29}CO_2R^{30}$, $NR^{29}C(=O)NR^{31A}R^{31B}$, $NHC(=NH)NH_2$, $NR^{29}S(O)_2R^{30}$, $S(O)_yR^{18}$, CO_2R^{30} , $C(=O)NR^{31A}R^{31B}$, $C(=O)R^{30}$, $(CH_2)_pOR^{30}$, $CHNNR^{31A}R^{31B}$, $CH=NOR^{30}$, $CH=NR^{30}$, $CH=NNHCH(N=NH)NH_2$, $S(=O)_2NR^{31A}R^{31B}$, $P(=O)(OR^{30})_2$, OR^{28} , e um monossacarídeo em que cada grupo hidroxila do monossacarídeo é independentemente não substituído ou é substituído por H, alquila, alquilcarbonilóxi, ou alcóxi;

R^{11} é selecionado de H e alquila opcionalmente substituído, em que os ditos substituintes opcionais são de um a três grupos R^{10} ;

R^{12} é selecionado de alquila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, e heteroarila opcionalmente substituído, em que os ditos substituintes opcionais são de um a três grupos R^{10} ;

R^{13} é independentemente selecionado de cicloalquila opcionalmente substituído, e heterocicloalquila opcionalmente substituído, em que os ditos substituintes opcionais são de um a três grupos R^{10} ;

R^{14A} e R^{14B} são cada um independentemente selecionados de H, alquila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, e heteroarila opcionalmente substituído, em que os ditos substituintes opcionais são de um a três grupos R^{10} ;

R^{15} é independentemente selecionado de alquila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, cicloalquila opcionalmente substituído, e heterocicloalquila opcionalmente substituído, em que os ditos substituintes opcionais são de um a três grupos R^{10} ;

R^{16A} e R^{16B} são cada um independentemente selecionados de H e um alquila opcionalmente substituído, ou junto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um heterocicloalquila opcionalmente substituído, em que os ditos substituintes opcionais são de um a três grupos R^{10} ;

R^{17} é selecionado de cicloalquila opcionalmente substituído, heterocicloalquila opcionalmente substituído, e heteroarila opcionalmente substituído, em que os ditos substituintes opcionais são de um a três grupos R^{10} ;

R^{18} é selecionado de H, alquila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, cicloalquila opcionalmente substituído, e heterocicloalquila opcionalmente substituído, em que os ditos substituintes opcionais são de um a três grupos R^{10} ;

R^{19} é selecionado de CN e triazol;

R^{20} é selecionado de H, alquila opcionalmente substituído, alquenila opcionalmente substituído, alquinila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, arilalquila opcionalmente substituído,

heteroarila opcionalmente substituído, cicloalquila opcionalmente substituído, e heterocicloalquila opcionalmente substituído, em que os ditos substituintes opcionais são de um a três grupos R^{10} ;

5 R^{21} é selecionado de arila opcionalmente substituído, e heteroarila opcionalmente substituído, em que os ditos substituintes opcionais são de um a três grupos R^{10} ;

R^{22} é alquila C_5-C_{10} opcionalmente substituído, em que os ditos substituintes opcionais são de um a três grupos R^{10} ;

10 R^{23} é selecionado de arila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, cicloalquila opcionalmente substituído, e heterocicloalquila opcionalmente substituído, em que os ditos substituintes opcionais são de um a três grupos R^{10} ;

15 R^{24} é selecionado de alquenila opcionalmente substituído, alquinila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, cicloalquila opcionalmente substituído, heterocicloalquila opcionalmente substituído, OR^{20} , $O(CH_2)_pOR^{20}$, $(CH_2)_pOR^{20}$, SR^{17} , SOR^{15} , SO_2R^{18} , CN , $N(R^{18})_2$, $C(=O)N(R^{18})_2$, $NR^{18}C(=O)R^{18}$, $NR^{18}C(=O)N(R^{18})_2$, $C(=NR^{18})OR^{18}$, $C(R^{12})=NOR^{18}$, $NHOR^{20}$, $NR^{18}C(=NR^{18})N(R^{18})_2$, $NHCN$, $CONR^{18}OR^{18}$, CO_2R^{18} , $OCOR^{15}$,
20 $OC(=O)N(R^{18})_2$, $NR^{18}C(=O)OR^{15}$, e $C(=O)R^{18}$, em que os ditos substituintes opcionais são de um a três grupos R^{10} ;

R^{25} é selecionado de cicloalquila opcionalmente substituído, heterocicloalquila opcionalmente substituído, OR^{20} , $O(CH_2)_pOR^{20}$, $(CH_2)_pOR^{20}$, SR^{17} , SOR^{15} , SO_2R^{18} , CN , $N(R^{17})_2$, $C(=O)N(R^{18})_2$,
25 $NR^{18}C(=O)R^{18}$, $NR^{18}C(=O)N(R^{18})_2$, $C(=NR^{18})OR^{18}$, $C(R^{12})=NOR^{18}$, $NHOR^{20}$, $NR^{18}C(=NR^{18})N(R^{18})_2$, $NHCN$, $CONR^{18}OR^{18}$, CO_2R^{18} , $OCOR^{15}$, $OC(=O)N(R^{18})_2$, $NR^{18}C(=O)OR^{15}$, e $C(=O)R^{18}$, em que os ditos substituintes opcionais são de um a três grupos R^{10} ;

R^{26} é selecionado de cicloalquila opcionalmente substituído,

heterocicloalquila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, OR^{11} , $O(CH_2)_pOR^{20}$, $(CH_2)_pOR^{20}$, SR^{17} , SOR^{15} , SO_2R^{18} , CN , $N(R^{18})_2$, $C(=O)N(R^{18})_2$, $NR^{18}C(=O)R^{18}$, $NR^{18}C(=O)N(R^{18})_2$, $C(=NR^{18})OR^{18}$, $C(R^{12})=NOR^{18}$, $NHOR^{20}$,
 5 $NR^{18}C(=NR^{18})N(R^{18})_2$, $NHCN$, $CONR^{18}OR^{18}$, CO_2R^{18} , $OCOR^{15}$, $OC(=O)N(R^{18})_2$, $NR^{18}C(=O)OR^{15}$, e $C(=O)R^{18}$, em que os ditos substituintes opcionais são de um a três grupos R^{10} ;

R^{27} é selecionado de cicloalquila opcionalmente substituído, CN , $C(R^{12})=NOR^{18}$, e $C(=O)N(R^{18})_2$, em que os ditos substituintes opcionais
 10 são de um a três grupos R^{10} ;

R^{28} é o resíduo de um aminoácido depois da remoção da porção hidroxila do grupo carboxila deste;

R^{29} é H ou alquila;

R^{30} é H, alquila, arila, arilalquila, heteroarila, cicloalquila, ou
 15 heterocicloalquila;

R^{31A} e R^{31B} são cada um independentemente selecionados de H, alquila, e arilalquila, ou junto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um heterocicloalquila;

R^{32} é arila opcionalmente substituído, em que os ditos substituintes opcionais são de um a três grupos R^{10} ;
 20

R^{33} é cicloalquila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, ou heterocicloalquila opcionalmente substituído, em que os ditos substituintes opcionais são de um a três grupos R^{10} ;

p é independentemente selecionado de 1, 2, 3, e 4;

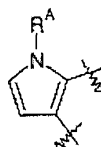
25 x é 0 ou 1;

y é independentemente selecionado de 0, 1 e 2; ou

uma forma estereoisomérica ou de sal farmaceuticamente aceitável destes.

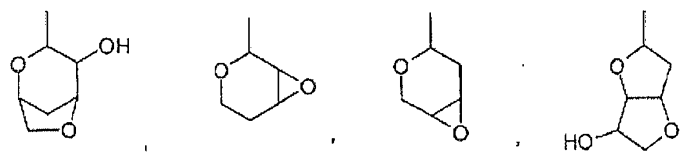
Em outras formas de realização, os compostos da Fórmula I

como definido aqui não são intencionados a incluir nenhum composto divulgado em Publ. PCT N^o WO 02/28861. Em particular, quando R¹ é H; A¹, A² e B¹, B² são cada um =O ou =S; o anel A é um fenileno, o anel B é



- em que R^A é H ou alquila C₁-C₄; e Q é CR²⁰=CR²⁰, em que R²⁰ é H, alquila C₁-C₄ ou alcóxi C₁-C₄; então nenhum R³ ou R⁴ inclui (alquilen)-NR^aR^b, em que R^a e R^b combinam com o nitrogênio ao qual eles estão ligados para formar um grupo heterocicloalquila.

- Em uma outra forma de realização, os compostos da Fórmula I como definido aqui não são intencionados a incluir nenhum composto divulgado na Publ. PCT N^o WO 02/30942. Em particular, quando A¹, A² são =O; B¹, B² são independentemente H ou OH, ou B¹, B² combinam para formar =O; os anéis A e B são cada um, um fenileno; Q é O, S, ou CH₂; e R² é H, ou

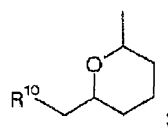


opcionalmente substituídos;

- então qualquer um de R³, R⁴, R⁵, e R⁶ não podem incluir (alquilen)_xOR¹³, em que R¹³ é cicloalquila; (CH₂)_pOR²², em que R²² é alquila C₅-C₇; O-(alquilen)-R²⁷, em que R²⁷ é CN; OCH[(CH₂)_pOR²⁰]₂; NR¹¹R³³, em que R³³ é cicloalquila; ou NR^aR^b, em que R^a e R^b combinam com o nitrogênio ao qual eles estão ligados para formar um grupo heterocicloalquila.

- Em uma outra forma de realização, os compostos da Fórmula I como definido aqui não são intencionados a incluir nenhum composto divulgado na Publ. PCT N^o WO 02/28874. Em particular, quando A¹, A² e B¹, B² são cada um =O; os anéis A e B são cada um, um fenileno; Q é O ou S; e

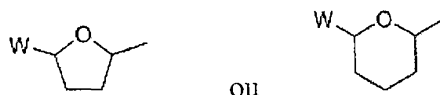
R² é



opcionalmente substituído;

então qualquer um de R³, R⁴, R⁵, e R⁶ não podem incluir (alquilenos)_xOR¹³, em que R¹³ é cicloalquila; (CH₂)_pOR²², em que R²² é alquila C₅-C₇; O-(alquilenos)-R²⁷, em que R²⁷ é CN; OCH[(CH₂)_pOR²⁰]₂; NR¹¹R³³, em que R³³ é cicloalquila; ou NR^aR^b, em que R^a e R^b combinam com o nitrogênio ao qual eles estão ligados para formar um grupo heterocicloalquila.

Em uma forma de realização adicional, os compostos da Fórmula I como definido aqui não são intencionados a incluir nenhum composto divulgado na Publ. PCT N^o WO 98/07433. Em particular, quando A¹, A² são =O; B¹, B² são independentemente H ou OH, ou B¹, B² combinam para formar =O; os anéis A e B são cada um, um fenileno; Q é O, S, ou CH-R^a; e um de R² ou R^a é H e o outro é



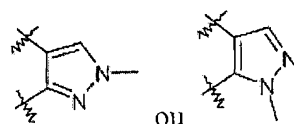
opcionalmente substituídos,

em que W é alquila C₁ opcionalmente substituído, ou NR^{31A}R^{31B}; então qualquer um de R³, R⁴, R⁵, e R⁶ não podem incluir OR¹³ ou C(=O)NR^cR^d em que R^c e R^d combinam com o nitrogênio ao qual eles estão ligados para formar um grupo heterocicloalquila.

Em uma outra forma de realização, os compostos preferidos da Fórmula I como definido aqui excluem certos compostos em que qualquer um de R³, R⁴, R⁵, e R⁶ incluem (CH₂)_pOR²². Em particular, nesta forma de realização, quando R¹ é H; A¹, A² são ambos H; B¹, B² tomados juntos são =O; os anéis A e B são ambos um fenileno, em que o anel B é não

substituído; R^2 é $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; e Q é CH_2 , então R^3 e R^4 não podem incluir $(\text{CH}_2)_p\text{OR}^{22}$.

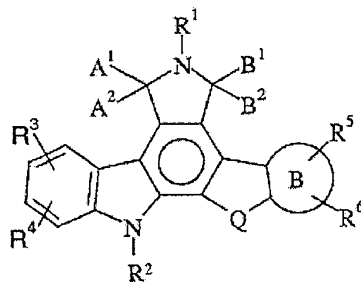
Outros aspectos da presente invenção incluem os compostos da Fórmula I como definido aqui em que os anéis A e B são um fenileno; ou
 5 um dos anéis A e B é um fenileno, e o outro anel A ou anel B, junto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados, são selecionados de um anel aromático de 5 membros em que um ou dois átomos de carbono podem ser substituídos com um átomo de nitrogênio, preferivelmente um pirazolileno, e mais preferivelmente



10 Outros aspectos incluem aqueles compostos em que R^1 é selecionado de H, alquila substituído, e alquila não substituído. Um outro aspecto inclui aqueles compostos em que R^2 é H, alquila opcionalmente substituído, alquenila opcionalmente substituído, alquinila opcionalmente substituído, ou cicloalquila opcionalmente substituído, e preferivelmente onde
 15 R^2 é H ou alquila opcionalmente substituído. Os aspectos adicionais incluem aqueles compostos em que os grupos A^1 , A^2 e B^1 , B^2 são cada um independentemente selecionados de H, H; e um grupo em que A^1 , A^2 ou B^1 , B^2 juntos formam $=\text{O}$, e preferivelmente aqueles em que A^1A^2 são H, H; e B^1B^2 juntos formam $=\text{O}$. Ainda em um outro aspecto, a invenção inclui os
 20 compostos em que Q é selecionado de um alquileno C_{1-2} opcionalmente substituído, ou preferivelmente Q é CH_2 ou CH_2CH_2 . Os aspectos adicionais da presente invenção incluem qualquer combinação dos substituintes preferidos acima, tais como, por exemplo, um composto da Fórmula I com as porções preferidas dos grupos R^1 e R^2 ; ou R^1 e Q ; ou R^1 , R^2 ; ou Q ; etc.

25 Em uma outra forma de realização da presente invenção, estão incluídos os compostos tendo uma estrutura da Fórmula II:

14

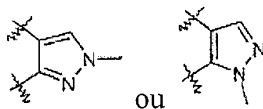


II

em que o anel B junto com os átomos de carbono aos quais ele está ligado, é selecionado de:

- (a) um anel de fenileno em que de 1 a 3 átomos de carbono podem ser substituídos por átomos de nitrogênio; e
- 5 (b) um anel aromático de 5 membros em que de 1 a 2 átomos de carbono podem ser substituídos por átomos de nitrogênio.

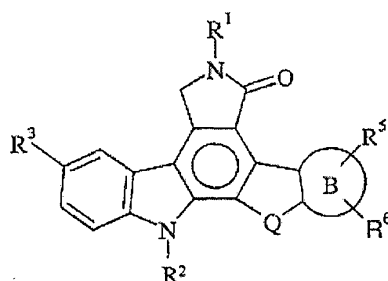
Em um aspecto, estão incluídos os compostos da Fórmula II em que o anel B é um fenileno, ou o anel B é um pirazolileno, ou preferivelmente



- Um outro aspecto inclui aqueles compostos em que R^1 é selecionado de H, alquila substituído, e alquila não substituído. Outros aspectos incluem aqueles compostos em que R^2 é H, alquila opcionalmente substituído, alquenila opcionalmente substituído, alquinila opcionalmente substituído, ou cicloalquila opcionalmente substituído, e preferivelmente onde
- 10 R^2 é H ou alquila opcionalmente substituído. Os aspectos adicionais incluem aqueles compostos em que os grupos A^1 , A^2 e B^1 , B^2 são cada um independentemente selecionados de H, H; e um grupo em que A^1 , A^2 ou B^1 , B^2 juntos formam =O, e preferivelmente aqueles em que A^1A^2 são H, H; e B^1B^2 juntos formam =O. Ainda em um outro aspecto, a invenção inclui os
- 15 compostos em que Q é selecionado de um alquileno C_{1-2} opcionalmente
- 20

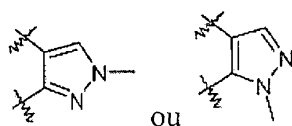
substituído, ou preferivelmente Q é CH₂ ou CH₂CH₂. Os aspectos adicionais da presente invenção incluem qualquer combinação dos substituintes preferidos acima, tais como, por exemplo, um composto da Fórmula II com as porções preferidas dos grupos R¹ e R²; ou R¹ e Q; ou R¹, R²; ou Q; etc.

5 Ainda em uma outra forma de realização da presente invenção, estão incluídos os compostos tendo uma estrutura da Fórmula III:

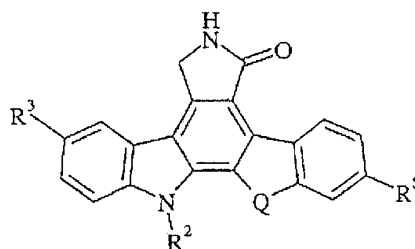


III

onde preferivelmente o anel B é um fenileno, ou o anel B é um pirazolileno, preferivelmente



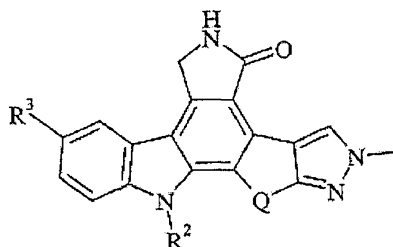
10 e onde R¹ é selecionado de H e alquila opcionalmente substituído; e Fórmula IV:



IV

e Fórmula V:

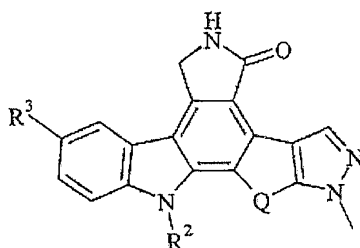
16



V

;

e Fórmula VI:



VI

Em certos aspectos da presente invenção, estão incluídos os compostos das Fórmulas III a VI em que R^2 é H, alquila opcionalmente substituído, alquenila opcionalmente substituído, alquinila opcionalmente substituído, ou cicloalquila opcionalmente substituído, ou preferivelmente onde R^2 é H ou alquila opcionalmente substituído. Outros aspectos incluem aqueles compostos em que Q é selecionado de um alquileno C_{1-2} opcionalmente substituído, ou preferivelmente Q é CH_2 ou CH_2CH_2 . Os aspectos adicionais da presente invenção incluem qualquer combinação dos substituintes preferidos acima para cada uma das Fórmulas III a VI.

Os parágrafos seguintes apresentam os aspectos adicionais da invenção para pelo menos um R^3 , R^4 , R^5 , e R^6 para os compostos das Fórmulas I a VI e suas formas de realização preferidas respectivas descritas até agora.

1. OR^{13} ; especialmente aqueles onde R^{13} é cicloalquila opcionalmente substituído, e particularmente aqueles onde o cicloalquila é um

anel de 5 ou 6 membros.

2. $C(=O)R^{13}$; especialmente aqueles onde R^{13} é cicloalquila opcionalmente substituído, e particularmente aqueles onde o cicloalquila é um anel de 5 ou 6 membros.

5 3. $(\text{alquilen})OR^{13}$; especialmente aqueles onde R^{13} é cicloalquila opcionalmente substituído, e particularmente aqueles onde o cicloalquila é um anel de 5 ou 6 membros.

4. $(CH_2)_pOR^{22}$; especialmente aqueles onde R^{22} é um alquila de cadeia ramificada.

10 5. $O-(\text{alquilen})-R^{27}$.

6. $OCH(CO_2R^{18})_2$; especialmente aqueles onde R^{18} é alquila opcionalmente substituído.

7. $OCH[(CH_2)_pOR^{20}]_2$; especialmente aqueles onde R^{20} é alquila opcionalmente substituído.

15 8. $C(=O)-(\text{alquilen})-R^{25}$.

9. $NR^{11}R^{33}$; especialmente aqueles onde R^{33} é heteroarila opcionalmente substituído.

10. $(\text{alquilen})-NR^{18}R^{19}$; especialmente aqueles onde R^{18} é H ou alquila opcionalmente substituído.

20 11. $C(R^{12})=N-R^{18}$; especialmente aqueles onde R^{12} é alquila, e aqueles onde R^{18} é heterocicloalquila opcionalmente substituído.

12. $CH=N-OR^{13}$; especialmente aqueles onde R^{13} é heterocicloalquila opcionalmente substituído.

25 13. $C(R^{12})=N-OR^{20}$; especialmente aqueles onde R^{12} e R^{30} são alquila opcionalmente substituído.

14. $C(R^{11})=N-NR^{11}C(=O)NR^{14A}R^{14B}$.

15. $C(R^{11})=N-NR^{11}SO_2R^{18}$.

16. $OC(=O)NR^{11}(\text{alquilen})-R^{26}$; especialmente aqueles onde R^{26} é arila opcionalmente substituído ou heteroarila opcionalmente

substituído.

17. $\text{OC}(=\text{O})[\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}]-\text{R}^{21}$; especialmente aqueles onde R^{21} é heteroarila opcionalmente substituído.

18. $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{23}$; especialmente aqueles onde R^{23} é arila
5 opcionalmente substituído.

19. $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{S}-\text{R}^{18}$.

20. $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{23}$; especialmente aqueles onde R^{23} é
arila opcionalmente substituído ou heteroarila opcionalmente substituído.

21. $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{11}\text{R}^{23}$; especialmente aqueles onde R^{23} é arila
10 opcionalmente substituído.

22. $\text{NR}^{11}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})_2$.

23. $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}(\text{alquilenos})-\text{R}^{24}$; especialmente aqueles
onde R^{24} é heterocicloalquila opcionalmente substituído, ou heteroarila
opcionalmente substituído.

24. $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})\text{NR}^{16\text{A}}\text{R}^{16\text{B}}$.
15

25. alquila substituído, em que um dos substituintes é um
grupo espirocicloalquila opcionalmente substituído.

26. (alquilenos)_x-cicloalquila opcionalmente substituído,
especialmente (alquilenos C_1)-cicloalquila opcionalmente substituído e
20 cicloalquila opcionalmente substituído.

27. (alquilenos)_x-heterocicloalquila opcionalmente substituído,
em que o heterocicloalquila não inclui nenhum N-morfolinila, N-piperidila,
ou N-tiomorfolinila não substituído; especialmente (alquilenos C_1)-
heterocicloalquila opcionalmente substituído, heterocicloalquila
25 opcionalmente substituído, e mais especialmente grupos heterocicloalquila
opcionalmente substituídos com dois heteroátomos, tetraidrofurânila
opcionalmente substituído e tetraidropirânila opcionalmente substituído.

28. $\text{NR}^{11}\text{R}^{32}$, especialmente aqueles onde R^{32} é um grupo
fenila e em que o grupo fenila é opcionalmente substituído com um ou mais

grupos alcóxi, e em particular, com um ou mais grupos metóxi.

Os parágrafos precedentes podem ser combinados para definir ainda as formas de realização preferidas adicionais dos compostos das Fórmulas I a VI. Por exemplo, uma tal combinação para R^3 , R^4 , R^5 , ou R^6 pode incluir OR^{13} , $C(=O)R^{13}$, $(CH_2)_pOR^{22}$, $(CH_2)_pOR^{22}$, $O-(alquilenos)-R^{27}$, $OCH(CO_2R^{18})_2$, $OCH[(CH_2)_pOR^{20}]_2$, e $C(=O)-(alquilenos)-R^{25}$.

Uma outra tal combinação inclui $NR^{11}R^{32}$, $NR^{11}R^{33}$, $(alquilenos)-NR^{18}R^{19}$, $C(R^{12})=N-R^{18}$, $CH=N-OR^{13}$, $C(R^{12})=N-OR^{20}$, $C(R^{11})=N-NR^{11}C(=O)NR^{14A}R^{14B}$, $C(R^{11})=N-NR^{11}SO_2R^{18}$, $OC(=O)NR^{11}(alquilenos)-R^{26}$, $OC(=O)[N(CH_2CH_2)_2N]-R^{21}$, $NR^{11}C(=O)OR^{23}$, $NR^{11}C(=O)S-R^{18}$, $NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{23}$, $NR^{11}C(=S)NR^{11}R^{23}$, $NR^{11}S(=O)_2N(R^{15})_2$, $NR^{11}C(=O)NR^{11}(alquilenos)-R^{24}$, e $NR^{11}C(=O)N(R^{11})NR^{16A}R^{16B}$.

Uma tal terceira combinação inclui OR^{13} , $NR^{11}R^{32}$, $NR^{11}R^{33}$, $(alquilenos)-NR^{18}R^{19}$, $C(R^{12})=N-R^{18}$, $CH=N-OR^{13}$, $C(R^{12})=N-OR^{20}$, $OC(=O)NR^{11}(alquilenos)-R^{26}$, $NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{23}$, $NR^{11}C(=S)NR^{11}R^{23}$, $NR^{11}C(=O)NR^{11}(alquilenos)-R^{24}$, $NR^{11}C(=O)N(R^{11})NR^{16A}R^{16B}$, $C(=O)-cicloalquila$, e $(alquilenos)_x$ -heterocicloalquila opcionalmente substituído.

Uma tal quarta combinação inclui OR^{13} , $C(=O)R^{13}$, $(CH_2)_pOR^{22}$, $OCH(CO_2R^{18})_2$, $OCH[(CH_2)_pOR^{20}]_2$, $NR^{11}R^{32}$, $NR^{11}R^{33}$, $(alquilenos)-NR^{18}R^{19}$, $CH=N-OR^{13}$, $C(R^{12})=N-OR^{20}$, $OC(=O)NR^{11}(alquilenos)-R^{26}$, $NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{23}$, $NR^{11}C(=O)NR^{11}(alquilenos)-R^{24}$, $alquila$ substituído, em que o $alquila$ é substituído com pelo menos um grupo espiroalquila, $(alquilenos)_x$ -cicloalquila opcionalmente substituído, e $(alquilenos)_x$ -heterocicloalquila opcionalmente substituído.

Uma tal quinta combinação inclui $NR^{11}R^{32}$, $NR^{11}R^{33}$, $(alquilenos)-NR^{18}R^{19}$, $C(R^{12})=N-R^{18}$, $CH=N-OR^{13}$, $C(R^{12})=N-OR^{20}$, $C(R^{11})=N-NR^{11}C(=O)NR^{14A}R^{14B}$, $C(R^{11})=N-NR^{11}SO_2R^{18}$, $OC(=O)NR^{11}(alquilenos)-R^{26}$, $OC(=O)[N(CH_2CH_2)_2N]-R^{21}$, $NR^{11}C(=O)O^{23}$, $NR^{11}C(=O)S-R^{18}$, $NR^{11}C(=O)NR^{11}R^{23}$, $NR^{11}C(=S)NR^{11}R^{23}$, $NR^{11}S(=O)_2N(R^{15})_2$,

$\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}(\text{alquilenos})\text{-R}^{24}$, $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})\text{NR}^{16\text{A}}\text{R}^{16\text{B}}$, alquila substituído, em que o alquila é substituído com pelo menos um grupo espiroalquila, (alquilenos)_x-cicloalquila opcionalmente substituído, e (alquilenos)_x-heterocicloalquila opcionalmente substituído.

5 Uma tal sexta combinação inclui $\text{NR}^{11}\text{R}^{33}$, e $\text{C}(\text{R}^{12})=\text{N-OR}^{20}$.

Uma tal sétima combinação inclui $\text{NR}^{11}\text{R}^{32}$, (alquilenos)_x-cicloalquila opcionalmente substituído, e (alquilenos)_x-heterocicloalquila opcionalmente substituído.

Outras formas de realização da presente invenção incluem os
10 compostos das fórmulas I a VI em que pelo menos um de R^3 , R^4 , R^5 , ou R^6 é $\text{NR}^{11}\text{R}^{32}$ em que R^{32} é fenila opcionalmente substituído com um a três grupos OR^{30} , particularmente aqueles em que R^{30} é alquila $\text{C}_1\text{-C}_8$. Outras formas de realização incluem aqueles em que R^{32} é fenila substituído com um a três
15 grupos metóxi, ou aqueles em que R^{32} é fenila substituído com dois grupos metóxi.

Em outros aspectos da presente invenção, estão incluídos os compostos das Fórmulas I a VI em que pelo menos um R^3 , R^4 , R^5 , e R^6 é $\text{NR}^{11}\text{R}^{33}$, em que R^{33} é heteroarila opcionalmente substituído, ou aqueles em que R^{33} é cicloalquila opcionalmente substituído, ou aqueles em que R^{33} é
20 heterocicloalquila opcionalmente substituído. Outras formas de realização incluem aquelas em que R^{33} é o anel de heteroarila de 5 ou 6 membros com um a três átomos de nitrogênio no anel. Outras formas de realização incluem os compostos em que R^{33} é um anel de heteroarila de 6 membros com dois átomos de nitrogênio no anel. As formas de realização adicionais incluem
25 aqueles em que R^{33} é pirimidinila, ou aqueles em que R^{33} é piridazinila, ou aqueles em que R^{33} é piridila.

Os termos e expressões seguintes usados aqui têm os significados indicados.

Nas fórmulas descritas e reivindicadas aqui, é intencionado

que quando qualquer símbolo aparece mais do que uma vez em uma fórmula ou substituinte particulares, seu significado em cada exemplo é independente dos outros.

5 Como aqui usado, o termo “cerca de” refere-se a uma faixa de valores de $\pm 10\%$ de um valor especificado. Por exemplo, a frase “cerca de 50 mg” inclui $\pm 10\%$ de 50, ou de 45 a 55 mg.

10 Como aqui usado, uma faixa de valores na forma “x-y” ou “x a y”, ou “x até y”, incluem os números inteiros x, y, e os números inteiros entre eles. Por exemplo, as frases “1-6”, ou “1 a 6” ou “1 até 6” são intencionadas a incluir os números inteiros 1, 2, 3, 4, 5, e 6. As formas de realização preferidas incluem cada número inteiro individual na faixa, assim como qualquer subcombinação de números inteiros. Por exemplo, os números inteiros preferidos para “1 a 6” pode incluir 1, 2, 3, 4, 5, 6, 1 e 2, 1 a 3, 1 a 4, 1 a 5, 2 a 3, 2 a 4, 2 a 5, 2 a 6, etc.

15 Como aqui usado “composto estável” ou “estrutura estável” referem-se a um composto que é suficientemente resistente para sobreviver ao isolamento a um grau útil de pureza de uma mistura de reação, e preferivelmente capaz de formulação em um agente terapêutico eficaz. A presente invenção é direcionada apenas aos compostos estáveis.

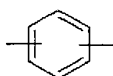
20 Como aqui usado, o termo “alquila” refere-se a um grupo alquila de cadeia reta, ou ramificado tendo 1 a 8 átomos de carbono, tais como metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, isoamila, neopentila, 1-etilpropila, 3-metilpentila, 2,2- dimetilbutila, 2,3-dimetilbutila, hexila, octila, etc. A porção alquila de grupos contendo
25 grupos alquila, tais como grupos alcóxi, alcóxicarbonila, e alquilaminocarbonila, tem o mesmo significado como o alquila definido acima. Os grupos alquila inferior, que são preferidos, são grupos alquila como definido acima que contêm 1 a 4 carbonos. Uma designação tal como “alquila C₁-C₄” refere-se a um radical alquila contendo de 1 a 4 átomos de carbono.

Como aqui usado, o termo “alquenila” refere-se a uma cadeia reta, ou cadeias de hidrocarboneto ramificadas de 2 a 8 átomos de carbono tendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Uma designação “alquenila C₂-C₈” refere-se a um radical alquenila contendo de 2 a 8 átomos de carbono. Os exemplos de grupos alquenila incluem etenila, propenila, isopropenila, 2,4-pentadienila, etc.

Como aqui usado, o termo “alquinila” refere-se a uma cadeia reta, ou cadeias de hidrocarboneto ramificadas de 2 a 8 átomos de carbono tendo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono. Uma designação “alquinila C₂-C₈” refere-se a um radical alquinila contendo de 2 a 8 átomos de carbono. Os exemplos incluem etinila, propinila, isopropinila, 3,5-hexadiinila, etc.

Como aqui usado, o termo “alquilenos” refere-se a um hidrocarboneto de cadeia ramificada ou reta de 1 a 8 átomos de carbono, que é formado pela remoção de dois átomos de hidrogênio. Uma designação tal como “alquilenos C₁-C₄” refere-se a um radical alquilenos contendo de 1 a 4 átomos de carbono. Os exemplos incluem (-CH₂-) metileno, (CH₃CH₂CH=) propilideno, (-CH₂CH₂-) 1,2-etandiila, etc.

Como aqui usado, o termo “fenileno” refere-se a um grupo fenila com um átomo de hidrogênio adicional removido, isto é, uma porção com a estrutura de:



Como aqui usado, os termos “carbociclo”, “carbocíclico” ou “carbociclila” referem-se a um sistema de anel de hidrocarboneto monocíclico ou bicíclico, saturado ou parcialmente saturado, estável que é saturado, parcialmente saturado ou insaturado, e contém de 3 a 10 átomos de carbono no anel. Consequentemente o grupo carbocíclico pode ser aromático ou não aromático, e inclui os grupos cicloalquila e arila definidos aqui. As ligações

que conectam os átomos de carbono endocíclicos de um grupo carbocíclico podem ser únicas, duplas, triplas, ou parte de uma porção aromática fundida.

Como aqui usado, o termo “cicloalquila” refere-se a um sistema de anel de alquila mono ou bicíclico saturado ou parcialmente saturado contendo 3 a 10 átomos de carbono. Uma designação tal como “cicloalquila C₅-C₇” refere-se a um radical cicloalquila contendo de 5 a 7 átomos de carbono no anel. Os grupos cicloalquila preferidos incluem aqueles contendo 5 ou 6 átomos de carbono no anel. Os exemplos de grupos cicloalquila incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloexenila, cicloeptila, ciclooctila, etc.

Como aqui usado, o termo “espirocicloalquila” refere-se a um grupo cicloalquila ligado a uma porção da cadeia de carbono ou do anel de carbono por um átomo de carbono comum ao grupo cicloalquila e à porção da cadeia de carbono ou do anel de carbono. Por exemplo, um grupo alquila C₃ substituído com um grupo R em que o grupo R é o espirocicloalquila contendo 5 átomos de carbono refere-se a:



Como aqui usado, o termo “arila” refere-se a um sistema de anel aromático de hidrocarboneto mono ou bicíclico tendo 6 a 12 átomos de carbono no anel. Os exemplos incluem fenila e naftila. Os grupos arila preferidos incluem os grupos fenila ou naftila. Incluídos dentro da definição de “arila” estão os sistemas de anel fundido, incluindo, por exemplo, sistemas de anel em que um anel aromático é fundido a um anel de cicloalquila. Os exemplos de tais sistemas de anel fundido incluem, por exemplo, indano e indeno.

Como aqui usado, os termos “heterociclo”, “heterocíclico” ou “heterociclila” referem-se a um sistema de anel alifático mono, di, tri ou outro multicíclico que inclui pelo menos um heteroátomo tal como O, N, ou S. Os

heteroátomos de nitrogênio e enxofre podem ser opcionalmente oxidados, e o nitrogênio pode ser opcionalmente substituído nos anéis não aromáticos. Os heterociclos são intencionados a incluir os grupos heteroarila e heterocicloalquila.

5 Alguns grupos heterocíclicos contendo um ou mais átomos de nitrogênio incluem os grupos pirrolidina, pirrolina, pirazolina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, N-metilpiperazina, indol, isoindol, imidazol, imidazolina, oxazolina, oxazol, triazol, tiazolina, tiazol, isotiazol, tiadiazol, triazina, isoxazol, oxindol, pirazol, pirazolona, pirimidina, pirazina, quinolina, 10 iosquinolina, e tetrazol. Alguns grupos heterocíclicos formados contendo um ou mais átomos de oxigênio incluem os grupos furano, tetraidrofurano, pirano, benzofuranos, isobenzofuranos, e tetraidropirano. Alguns grupos heterocíclicos contendo um ou mais átomos de enxofre incluem tiofeno, tianafteno, tetraidrotiofeno, tetraidrotiapiirano, e benzotiofenos.

15 Como aqui usado, o termo “heterocicloalquila” refere-se a um grupo cicloalquila em que um ou mais átomos de carbono no anel são substituídos por pelo menos um heteroátomo tal como -O-, -N-, ou -S-, e inclui os sistemas de anel que contêm um grupo de anel saturado ligado em ponte ou fundido a um ou mais grupos aromáticos. Alguns grupos 20 heterocicloalquila contendo tanto os anéis saturados quanto os aromáticos incluem ftalamida, anidrido ftálico, indolina, isoindolina, tetraidroisoquinolina, cromano, isocromano, e cromeno.

Como aqui usado, o termo “heteroarila” refere-se a um grupo arila contendo 5 a 10 átomos de carbono no anel em que um ou mais átomos 25 de carbono no anel são substituídos por pelo menos um heteroátomo tal como -O-, -N-, ou -S-. Alguns grupos heteroarila da presente invenção incluem os grupos piridila, pirimidila, pirrolila, furanoíla, tienila, imidazolila, triazolila, tetrazolila, quinolila, isoquinolila, benzoimidazolila, tiazolila, pirazolila, e benzotiazolila.

Como aqui usado, o termo “arilalquila” refere-se a um grupo alquila que é substituído com um grupo arila. Os exemplos de grupos arilalquila incluem, mas não são limitados a, benzila, fenetila, benzidril, difenilmetila, trifenilmetila, difeniletila, naftilmetila, etc.

5 Como aqui usado, o termo “heteroarilalquila” refere-se a um grupo alquila que é substituído com um grupo heteroarila.

Como aqui usado, o termo “alcóxi” refere-se a um radical oxigênio substituído com um grupo alquila. Os exemplos incluem metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, isobutóxi, sec-butóxi, t-butóxi, etc.

10 Como aqui usado, o termo “arilalcóxi” refere-se a um grupo alcóxi substituído por arila, tal como benzilóxi, difenilmetóxi, trifenilmetóxi, feniletóxi, difeniletóxi, etc.

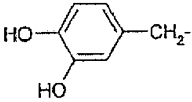
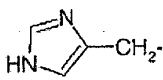
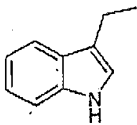
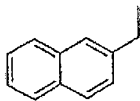
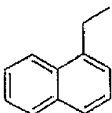
Como aqui usado, o termo “alquilcarbonilóxi” refere-se a um grupo $RC(=O)O-$, em que R é um grupo alquila.

15 Como aqui usado, o termo “monossacarídeo” refere-se a um açúcar simples da fórmula $(CH_2O)_n$. Os monossacarídeos podem ser de cadeia reta ou sistemas de anel, e podem incluir uma unidade de sacarose da fórmula $-CH(OH)-C(=O)-$. Os exemplos de monossacarídeos incluem eritrose, treose, ribose, arabinose, xilose, lixose, alose, altrose, glicose, manose, gulose, idose, galactose, talose, eritulose, ribulose, xilulose, psicose, frutose, sorbose, tagatose, eritropentulose, treopentulose, glicerotetrulose, glicopirranose, frutofuranose, etc.

20 Como aqui usado, o termo “aminoácido” refere-se a um grupo contendo tanto um grupo amino e um grupo carboxila. As formas de realização dos aminoácidos incluem α -aminoácidos, β -aminoácidos, γ -aminoácidos. Os α -aminoácidos têm uma fórmula geral $HOOC-CH(\text{cadeia lateral})-NH_2$. Os aminoácidos podem estar em suas configurações D, L ou racêmicas. Os aminoácidos incluem porções que ocorrem naturalmente e que não ocorrem naturalmente. Os aminoácidos que ocorrem naturalmente

incluem os 20 α -aminoácidos padrão encontrados nas proteínas, tais como glicina, serina, tirosina, prolina, histidina, glutamina, etc. Os aminoácidos que ocorrem naturalmente também podem incluir não- α -aminoácidos (tais como β -alanina, ácido γ -aminobutírico, homocisteína, etc.), aminoácidos raros (tais como 4-hidroxiprolina, 5-hidroxilisina, 3-metilistidina, etc.) e aminoácidos que não de proteína (tais como citrulina, ornitina, canavanina, etc.). Os aminoácidos que não ocorrem naturalmente são bem conhecidos na técnica, e incluem os análogos de aminoácidos naturais. Ver Lehninger, A. L. Biochemistry, 2^a ed.; Worth Publishers: Nova Iorque, 1975; 71 a 77, a divulgação do qual é incorporada aqui por referência. Os aminoácidos que não ocorrem naturalmente também incluem os α -aminoácidos em que as cadeias laterais são substituídas com derivados sintéticos. Em certas formas de realização, os grupos substituintes para os compostos da presente invenção incluem o resíduo de um aminoácido depois da remoção da porção hidroxila do grupo carboxila deste; isto é, grupos da fórmula $-C(=O)CH(\text{cadeia lateral})-NH_2$. As cadeias laterais representativas de α -aminoácidos que ocorrem naturalmente e que não ocorrem naturalmente incluem são mostradas abaixo na Tabela A.

Tabela A

H	HS-CH ₂ -
CH ₃ -	HO ₂ C-CH(NH ₂)-CH ₂ -S-S-CH ₂ -
HO-CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -
C ₆ H ₅ -CH ₂ -	CH ₃ -S-CH ₂ -CH ₂ -
HO-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -S-CH ₂ -CH ₂ -
	HO-CH ₂ -CH ₂ -
	C ₅ H ₉ -
	C ₆ H ₁₁ -
	C ₆ H ₁₁ -CH ₂ -
	CH ₃ -CH(OH)-
	HO ₂ C-CH ₂ -NHC(=O)-CH ₂ -
	HO ₂ C-CH ₂ -
	HO ₂ C-CH ₂ -CH ₂ -
	NH ₂ C(=O)-CH ₂ -
	NH ₂ C(=O)-CH ₂ -CH ₂ -
	(CH ₃) ₂ -CH-
	(CH ₃) ₂ -CH-CH ₂ -
	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -
	H ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
	H ₂ N-C(=NH)-NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
	H ₂ N-C(=O)-NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
	CH ₃ -CH ₂ -CH(CH ₃)-
	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
	H ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -

Como aqui usado, o termo “*trk*” refere-se à família de receptores de neurotrofina de afinidade alta compreendendo atualmente *trk* A, *trk* B, e *trk* C, e outras proteínas associadas à membrana às quais uma neurotrofina pode se ligar.

Como aqui usado, o termo “VEGFR” refere-se à família de receptores do fator de crescimento endotelial vascular de afinidade alta compreendendo atualmente VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, e outras proteínas associadas à membrana às quais um VEGF pode se ligar.

Como aqui usado, o termo “MLK” refere-se à família de

cinases de linhagem mista de afinidade alta compreendendo atualmente MLK1, MLK2, MLK3, MLK4 α & β , DLK, LZK, ZAK α & β outras serina/treonina cinases classificadas dentro desta família.

Como aqui usado, os termos “realçar” ou “realçando” quando
5 usados para modificar os termos “função” ou “sobrevivência” significa que a presença de um composto da presente invenção tem um efeito positivo na função e/ou sobrevivência de uma célula responsiva ao fator trófico comparada com uma célula na ausência do composto. Por exemplo, e não por via de limitação, com respeito à sobrevivência de, por exemplo, um neurônio
10 colinérgico, um composto da presente invenção comprovaria o realce da sobrevivência de uma população neuronal colinérgica em risco de morte (por exemplo, devido à lesão, uma condição de doença, uma condição degenerativa ou progressão natural) quando comparada a uma população neuronal colinérgica não apresentada com um tal composto, se a população
15 tratada tiver um período comparativamente maior de funcionalidade do que a população não tratada. Como um outro exemplo, e novamente não por via de limitação, com respeito à função de, por exemplo, um neurônio sensorial, um composto da presente invenção comprovaria o realce da função (por exemplo extensão de neurito) de uma população neuronal sensorial quando comparada
20 a uma população neuronal sensorial não apresentada com um tal composto, se a extensão de neurito da população tratada for comparativamente maior do que a extensão do neurito da população não tratada.

Como aqui usado, os termos “inibir” ou “inibição” referem-se a uma resposta especificada de um material designado (por exemplo,
25 atividade enzimática) é comparativamente diminuída na presença de um composto da presente invenção.

Como aqui usado, os termos “câncer” ou “canceroso” referem-se a qualquer proliferação maligna de células em um mamífero. Os exemplos incluem câncer da próstata, hiperplasia prostática benigna, ovariano, mama,

cérebro, pulmão, pancreático, colorretal, gástrico, estômago, tumores sólidos, cabeça e pescoço, neuroblastoma, carcinoma de célula renal, linfoma, leucemia, outras malignidades reconhecidas dos sistemas hematopoiéticos, e outros cânceres reconhecidos.

5 Como aqui usado os termos “neurônio”, “célula de linhagem neuronal” e “célula neuronal” referem-se a uma população heterogênea de tipos neuronais tendo transmissores singulares ou múltiplos e/ou funções singulares ou múltiplos; preferivelmente, estes são neurônios colinérgicos e sensoriais. Como aqui usado, a frase “neurônio colinérgico” significa os
10 neurônios do Sistema Nervoso Central (CNS) e Sistema Nervoso Periférico (PNS) cujo neurotransmissor é a acetilcolina; exemplares são os neurônios do prosencéfalo basal e da medula espinhal. Como aqui usado, a frase “neurônio sensorial” inclui os neurônios responsivos aos condicionamentos ambientais (por exemplo, temperatura, movimento), por exemplo, da pele, músculo e
15 articulações; exemplar é um neurônio do DRG.

 Como aqui usado o termo “fator trófico” refere-se a uma molécula que afeta direta ou indiretamente a sobrevivência ou função de uma célula responsiva ao fator trófico. Os fatores tróficos exemplares incluem Fator Neurotrófico Ciliar (CNTF), Fator de Crescimento de Fibroblasto
20 básico (bFGF), fatores de crescimento insulinóide ou semelhante à insulina (por exemplo, IGF-I, IGF-II, IGF-III), interferons, interleucinas, citocinas, e as neurotrofinas, incluindo Fator de Crescimento Nervoso (NGF), Neurotrofina-3 (NT-3), Neurotrofina-4/5 (NT-4/5) e Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF).

25 Como aqui usado o termo “célula responsiva ao fator trófico” refere-se a uma célula que inclui um receptor ao qual um fator trófico pode se ligar especificamente; os exemplos incluem os neurônios (por exemplo, neurônios colinérgicos e sensoriais) e células não neuronais (por exemplo, monócitos e células neoplásticas).

Como aqui usado os termos “atividade do fator trófico” e “atividade induzida por fator trófico”, referem-se tanto aos fatores tróficos endógenos quanto aos exógenos, onde “endógeno” refere-se a um fator trófico normalmente presente e “exógeno” refere-se a um fator trófico adicionado a um sistema. Como definido, “atividade induzida por fator trófico” inclui a atividade induzida por (1) fatores tróficos endógenos; (2) fatores tróficos exógenos; e (3) uma combinação de fatores tróficos endógenos e exógenos.

Como aqui usado, o termo “em risco de morte” em combinação com um material biológico, por exemplo, uma célula tal como um neurônio, refere-se a um estado ou condição que comprime negativamente o material biológico tal que o material tem uma probabilidade aumentada de morte devido a tal estado ou condição. Por exemplo, os compostos divulgados aqui podem “salvar” ou realçar a sobrevivência de motoneurônios que naturalmente estão em risco de morte em um modelo *in ovo* de morte de célula programada. Similarmente, por exemplo, um neurônio pode estar em risco de morte devido ao processo de envelhecimento natural que ocasiona a morte de um neurônio, ou devido a uma lesão, tal como um trauma na cabeça, que pode ser tal que os neurônios e/ou glia, por exemplo, comprimidos por tal trauma podem estar em risco de morte. Além disso, por exemplo, um neurônio pode estar em risco de morte devido a um estado ou condição de doença, como no caso dos neurônios em risco de morte como ocasionado pela doença ALS. Assim, realçando-se a sobrevivência de uma célula em risco de morte pelo uso de um composto da invenção reivindicada é significado que tal composto diminui ou previne o risco da morte da célula.

Como aqui usado o termo “contatar” direta ou indiretamente refere-se a causar a colocação em conjunto das porções, tal que as porções direta ou indiretamente entram em associação física entre si, com a qual um resultado desejado é obtido. Assim, como aqui usado, uma pessoa pode “contatar” uma célula alvo com um composto como divulgado aqui ainda que

o composto e a célula não necessária e fisicamente unidos entre si (como, por exemplo, é o case onde um ligando e um receptor fisicamente unidos entre si), contanto que o resultado desejado seja obtido (por exemplo, realce da sobrevivência da célula). Contatando deste modo inclui agir tal como colocar as porções juntas em um recipiente (por exemplo, adicionar um composto como divulgado aqui a um recipiente compreendendo as células para estudos *in vitro*) assim como a administração do composto a uma entidade alvo (por exemplo, injetar um composto como divulgado aqui em um animal de laboratório para o teste *in vivo*, ou em um ser humano para propósitos de terapia ou tratamento).

Como aqui usado, uma “quantidade terapeuticamente eficaz” refere-se a uma quantidade de um composto da presente invenção eficaz para prevenir ou tratar os sintomas de um distúrbio particular.

Como aqui usado, o termo “paciente” refere-se a um animal de sangue quente tal como um mamífero, preferivelmente um ser humano, ou uma criança humana, que é afligida com, ou tem o potencial para ser afligida com uma ou mais doenças e condições descritas aqui.

Como aqui usado, o termo “farmaceuticamente aceitável” refere-se àqueles compostos, materiais, composições, e/ou formas de dosagem que estão, dentro do escopo do julgamento médico idôneo, adequado para o contato com os tecidos de seres humanos e animais sem toxicidade excessiva, irritação, resposta alérgica, ou outras complicações de problema comensuráveis com uma razão benefício/risco razoável.

Como aqui usado, “sais farmaceuticamente aceitáveis” referem-se aos derivados dos compostos divulgados em que o composto precursor é modificado fabricando-se sais de ácido ou base destes. Os exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não são limitados a, sais de ácido minerais ou orgânicos de resíduos básicos tais como as aminas; sais alcalinos ou orgânicos de resíduos ácidos tais como os ácidos

carboxílicos; e outros. Os sais farmaceuticamente aceitáveis incluem os sais não tóxicos convencionais ou os sais de amônio quaternário do composto precursor formado, por exemplo, de ácidos inorgânicos ou orgânicos não tóxicos. Por exemplo, tais sais não tóxicos convencionais incluem aqueles derivados de ácidos inorgânicos tal como clorídrico, bromídrico, sulfúrico, sulfâmico, fosfórico, nítrico e outros; e os sais preparados de ácidos orgânicos tais como acético, propiônico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamóico, maléico, hidroximaléico, fenilacético, glutâmico, benzóico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzóico, fumárico, toluenossulfônico, metanossulfônico, etano dissulfônico, oxálico, isetiônico, e outros.

Os sais farmaceuticamente aceitáveis da presente invenção podem ser preparados a partir do composto precursor que contém uma porção básica ou ácida por métodos químicos convencionais. No geral, tais sais podem ser preparados reagindo-se as formas de ácido ou base livres destes compostos com uma quantidade estequiométrica da base ou ácido apropriados em água ou em um solvente orgânico, ou em uma mistura dos dois. No geral, os meios não aquosos como éter, acetato de etila, etanol, isopropanol, ou acetonitrila são preferidos. Listas de sais adequados são encontradas em Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, página 1418, a divulgação do qual é por meio desta incorporado por referência.

Como aqui usado, o termo "dose unitária" refere-se a uma única dose que é capaz de ser administrada a um paciente, e que pode ser facilmente manipulada e empacotada, permanecendo como uma dose unitária física e quimicamente estável compreendendo o próprio composto ativo, ou como uma composição farmaceuticamente aceitável, como descrito em seguida.

Como aqui usado, "pró medicamento" é intencionado a incluir

quaisquer carregadores covalentemente ligados que liberam o composto precursor ativo como definido na presente invenção *in vivo* quando tal pró medicamento é administrado a um paciente mamífero. Visto que os pró medicamentos são conhecidos realçar numerosas qualidades desejáveis dos produtos farmacêuticos (por exemplo, solubilidade, biodisponibilidade, fabricação, etc.) os compostos da presente invenção podem ser liberados na forma de pró medicamento. Assim, a presente invenção considera os pró medicamentos dos compostos reivindicados, composições contendo os mesmos, e métodos de liberar os mesmos. Os pró medicamentos de um composto da presente invenção podem ser preparados modificando-se os grupos funcionais presentes no composto de um tal modo que as modificações são clivadas, na manipulação de rotina ou *in vivo*, ao composto precursor. Conseqüentemente, os pró medicamentos incluem, por exemplo, os compostos da presente invenção em que um grupo hidróxi, amino, ou carbóxi é ligado a qualquer grupo que, quando o pró medicamento é administrado a um paciente mamífero, cliva para formar uma hidroxila livre, amino livre, ou ácido carboxílico, respectivamente. Os exemplos incluem, mas não são limitados a, acetato, formiato e benzoato derivados de grupos funcionais de álcool e amina; e os ésteres alquílico, carbocíclico, arílico, e alquilarílico tais como os ésteres metílico, etílico, propílico, iso-propílico, butílico, isobutílico, sec-butílico, terc-butílico, ciclopropílico, fenílico, benzílico, e fenotílico, e outros.

É reconhecido que os compostos da presente invenção podem existir em várias formas estereoisoméricas. Como tal, os compostos da presente invenção incluem seus diastereômeros ou enantiômeros respectivos. Os compostos são normalmente preparados como racematos e convenientemente podem ser usados como tal, mas os diastereômeros ou enantiômeros individuais podem ser isolados ou sintetizados por técnicas convencionais se assim desejado. Tais racematos e diastereômeros ou

enantiômeros individuais e misturas destes formam parte da presente invenção.

É bem conhecido na técnica como preparar e isolar tais formas opticamente ativas. Os estereoisômeros específicos podem ser preparados por síntese estereoespecífica usando materiais de partida enantiomericamente puros ou enantiomericamente enriquecidos. Os estereoisômeros específicos de materiais ou produtos de partida podem ser resolvidos e recuperados por técnicas conhecidas no ramo, tais como resolução de formas racêmicas, cromatografia normal, de fase reversa, e quiral, recristalização, resolução enzimática, ou recristalização fracional de sais de adição formados por reagentes usados para este propósito. Os métodos úteis de resolver e recuperar os estereoisômeros específicos são descritos em Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley: Nova Iorque, 1994, e Jacques, J, *et al.* *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*; Wiley: Nova Iorque, 1981, cada um incorporado por referência aqui em suas totalidades.

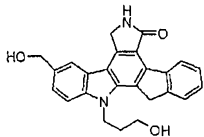
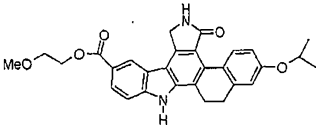
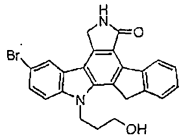
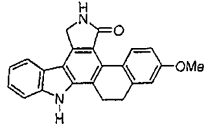
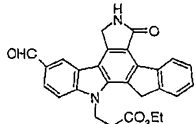
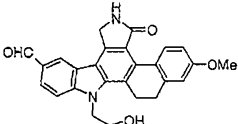
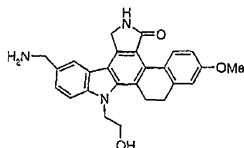
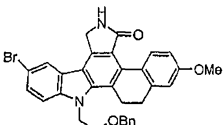
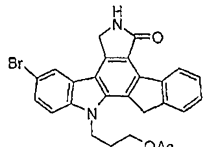
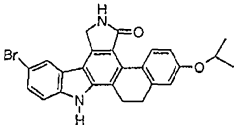
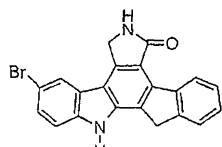
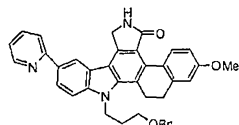
Ainda é reconhecido que os grupos funcionais presentes nos compostos da presente invenção podem conter grupos de proteção. Por exemplo, os substituintes da cadeia lateral de aminoácido dos compostos da presente invenção podem ser substituídos com grupos de proteção tais como os grupos benziloxycarbonila ou t-butoxycarbonila. Os grupos de proteção são conhecidos por si como grupos químicos funcionais que podem ser seletivamente anexados a e removidos das funcionalidades, tais como os grupos hidroxila e grupos carboxila. Estes grupos estão presentes em um composto químico para tornar tal funcionalidade inerte às condições de reação química às quais o composto é exposto. Qualquer um de uma variedade de grupos de proteção pode ser utilizado com a presente invenção. Os grupos preferidos para proteger as lactamas incluem os grupos silila tais como os grupos t-butildimetilsilila ("TBDMS"), dimetoxibenzidrilila ("DMB"), acila, benzila ("Bn"), e metoxibenzila. Os grupos preferidos para proteger os grupos

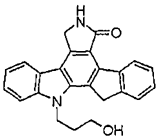
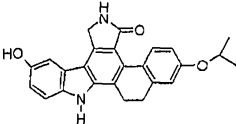
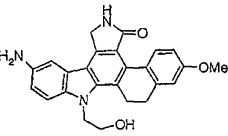
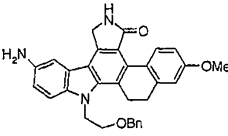
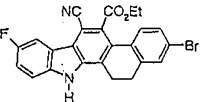
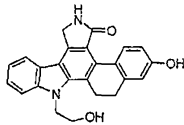
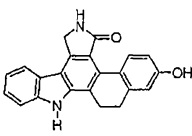
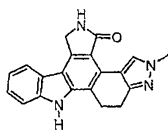
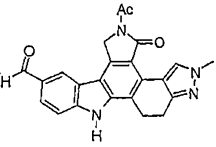
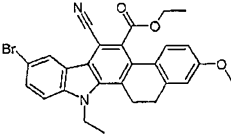
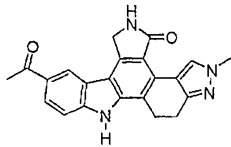
hidróxi incluem TBS, acila, benzila, benziloxycarbonila ("CBZ"), t-butiloxycarbonila ("Boc"), e metoximetila. Muitos outros grupos de proteção padrão utilizados por uma pessoa habilitada na técnica podem ser encontrados em Greene, T.W. e Wuts, P.G.M., "Protective Groups in Organic Synthesis" 2^a Ed., Wiley & Sons, 1991.

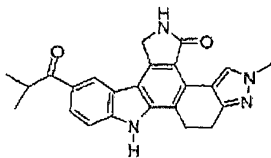
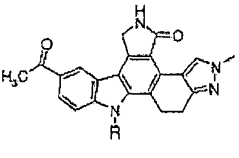
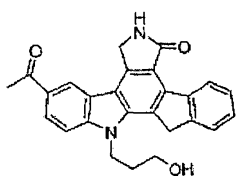
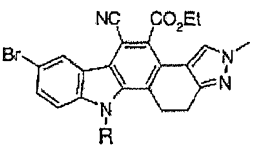
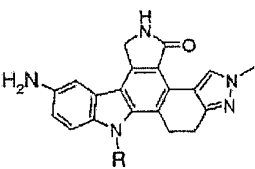
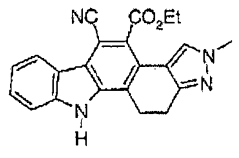
Síntese

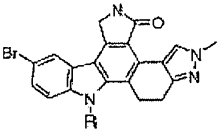
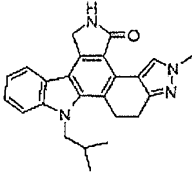
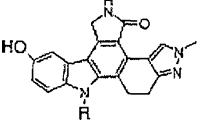
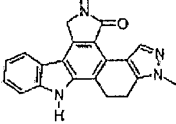
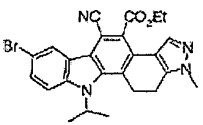
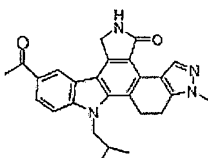
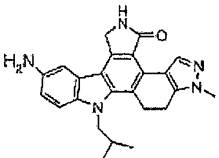
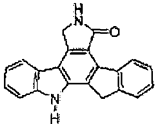
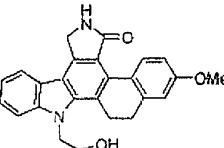
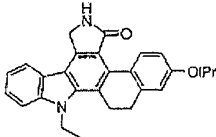
As vias gerais para preparar os exemplos mostrados nas Tabelas 1 a 3 da presente invenção são mostrados nos Esquemas 1 a 18. Os intermediários usados para preparar os exemplos e seus dados espectrais de massa são mostrados na Tabela B. Os reagentes e os materiais de partida estão comercialmente disponíveis, ou facilmente sintetizados por técnicas bem conhecidas por uma pessoa de habilidade comum nas técnicas. Todos os processos divulgados em associação com a presente invenção são considerados ser praticados em qualquer escala, incluindo miligrama, grama, multigrama, quilograma, multiquilograma ou escala industrial comercial. Todos os substituintes nos esquemas sintéticos, a menos que de outro modo indicado, são como previamente definidos.

Tabela B

I-1 399 (M + 1)		I-2 485 (M + 1)	
I-3 448 (M + 1)		I-4 355 (M + 1)	
I-5 439 (M + 1)		I-6 427 (M + 1)	
I-7 428 (M + 1)		I-8 568 (M + 1)	
I-9 490 (M + 1)		I-10 461 (M+)	
I-11 390 (M + 1)		I-12 580 (M + 1)	

I-13 369 (M + 1)		I-14 399 (M + 1)	
I-15 414 (M + 1)		I-16 504 (M + 1)	
I-17 464 (M + 1)		I-18 383 (M - 1)	
I-19 339 (M - 1)		I-20 329 (M + 1)	
I-21 399 (M + 1)		I-22 504 (M + 1)	
I-24 371 (M + 1)			

I-25 399 (M + 1)		I-26 427 (M + 1) 413 (M + 1) 413 (M + 1) 427 (M + 1) 399 (M + 1) 385 (M + 1) 442 (M + 1) 468 (M + 1) 524 (M + 1)	 <u>R</u> 26-1: <i>i</i>-butila 26-1: <i>i</i>-propila 26-3: propila 26-4: butila 26-5: etila 26-6: metila 26-7: CH₂CH₂NMe₂ 26-8: CH₂CH₂NC₄H₉ 26-9: (CH₂)₆NC₄H₉
I-27 411 (M + 1)		I-28	 <u>R</u> 28-1: <i>i</i>-propila 28-2: propila 28-3: ciclopentila 28-4: <i>i</i>-butila
I-29 386 (M + 1) 386 (M + 1) 400 (M + 1)	 <u>R</u> 29-1: <i>i</i>-propila 29-2: propila 29-3: <i>i</i>-butila 29-4: butila	I-30 370 (M + 1)	

I-31 464 (M + 1)	 R 31-1: ciclopentila 31-2: i-butila	I-32 385 (M + 1)	
I-33 373 (M + 1) 401 (M + 1) 387 (M + 1) 387 (M + 1)	 R 33-1: etila 33-2: i-butila 33-3: i-propila 33-4: propila	I-34 329 (M + 1)	
I-35 492 (M + 1)		I-38 427 (M + 1)	
I-37 400 (M + 1)		I-40 311 (M + 1)	
I-41 399 (M + 1)		I-42 411 (M + 1)	

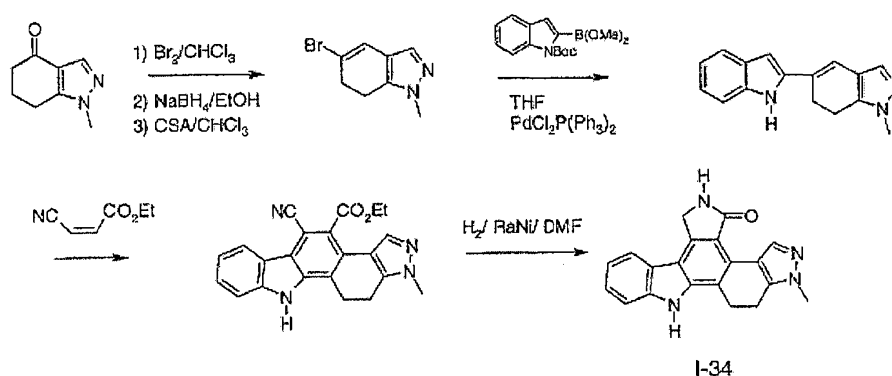
Os procedimentos gerais para preparar os pirrolocarbazóis da presente invenção são descritos nas Patente U.S.^s 5.705.511 (“a patente ‘511”) e 6.630.500, Publ. PCT N^o WO 00/47583, J. Heterocyclic Chemistry, 2001, 38, 591, e J. Heterocyclic Chemistry, 2003, 40, 135. No geral, o lactama

5 nitrogênio ou grupos álcool intermediários dos intermediários esboçado na

Tabela B podem ser protegidos com tais grupos como acetila, silila substituído, benzila, Boc, ou dimetoxibenzidrol.

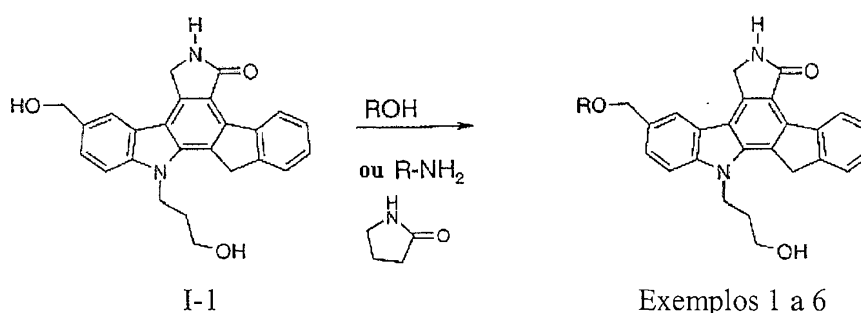
O Intermediário I-20 contendo um anel de F em 2-metilpirazol, usado para preparar os exemplos na Tabela 2, foi preparado a partir da β -cetona, 2-metil-1,4,6,7-tetraidro-5H-indazol-5ona (Peet, N. P.; LeTourneau, M. E.; Heterocycles, 1991, 32, 41) usando métodos descritos na patente '511 e em J. Heterocyclic Chemistry, 2003, 40, 135.

Esquema 1.



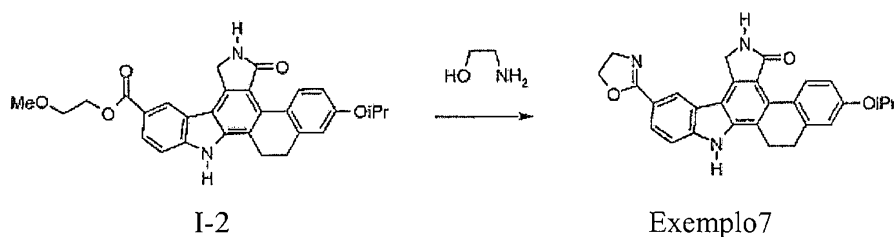
10 Como mostrado no Esquema 1, os derivados de N1-metil pirazol na Tabela 3 foram preparados a partir da 1-metil α -cetona (J. Chem. Res., 1986, 1401). Os intermediários de N2-metil pirazol foram preparados de acordo com os procedimentos em J. Heterocyclic Chem. 1992, 19, 1355.

Esquema 2.

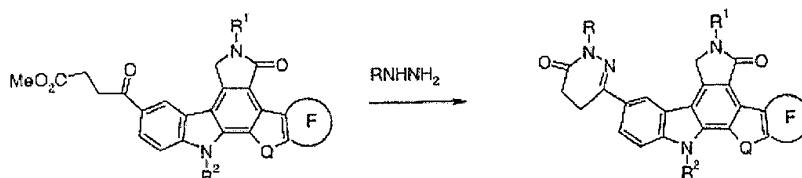


Como esboçado no Esquema 2, os Exemplos 1 a 6 podem ser
15 preparados a partir do intermediário I-1 convertendo-se o grupo hidroximetila, usando anidrido trifluoroacético, a um intermediário de pertrifluoroacetato

ativado. Este intermediário pode ser reagido ainda *in situ* com um álcool, amina ou amida para produzir o produto apropriado. Em certos casos o álcool pode servir como o solvente, por outro lado os solventes adequados também incluem cloreto de metileno, dicloroetano ou tolueno. Os intermediários de hidroximetila podem ser facilmente preparados por redução do intermediário de aldeído ou éster correspondente como descrito na Patente U.S. 6.630.500 e aqui. Alternativamente os derivados podem ser preparados tratando-se o intermediário de hidroximetila I-1 com um catalisador ácido, tal como ácido sulfônico canforado, ácido trifluoroacético ou ácido p-toluenossulfônico, na presença do álcool apropriado em um solvente adequado tal como cloreto de metileno ou diclorometano.

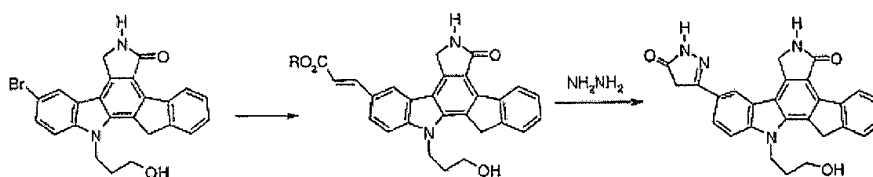
Esquema 3.

Como esboçado no Esquema 3, os derivados de heterocicloalquila podem ser preparados reagindo-se o intermediário de éster I-2 com etanolamina. Os aminoálcoois de cadeia mais longa, tais como 3-aminopropanol e 4-aminobutanol, produzem os grupos heterocicloalquila de seis ou sete membros expandidos no anel correspondentes. Etileno diamina e diaminas de cadeia de alquila mais longa podem ser usadas para produzir a imidazolina análoga e os derivados de diamina heterocicloalquila expandidos no anel.

Esquema 4.

Exemplos 9 a 11, 328, 329

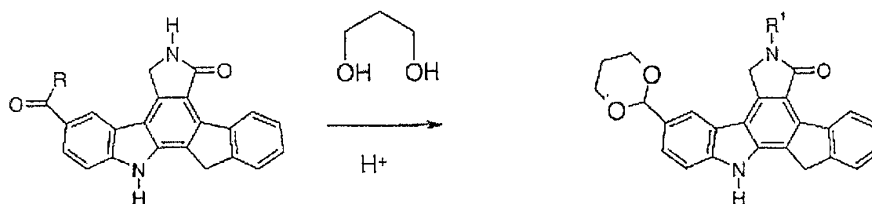
Como esboçado no Esquema 4, os Exemplos 9 a 11 e 328 e 329 foram preparados reagindo-se um intermediário de ceto-éster apropriado, preparado usando reações de acilação de Friedel-Crafts padrão (descritas na Patente U.S. 6.630.500 e aqui) com uma hidrazina ou um derivado de hidrazina substituído em N.

Esquema 5.

Intermediário 1-3

Exemplo 8

Como esboçado no Esquema 5, o Exemplo 8 foi preparado a partir do éster α,β -insaturado (preparado por uma reação de Heck com acrilato de etila, descrito na patente '511) com hidrazina. Um derivado de hidrazina substituído em N pode ser usado para produzir o derivado substituído em N.

Esquema 6.

R = H, alquila

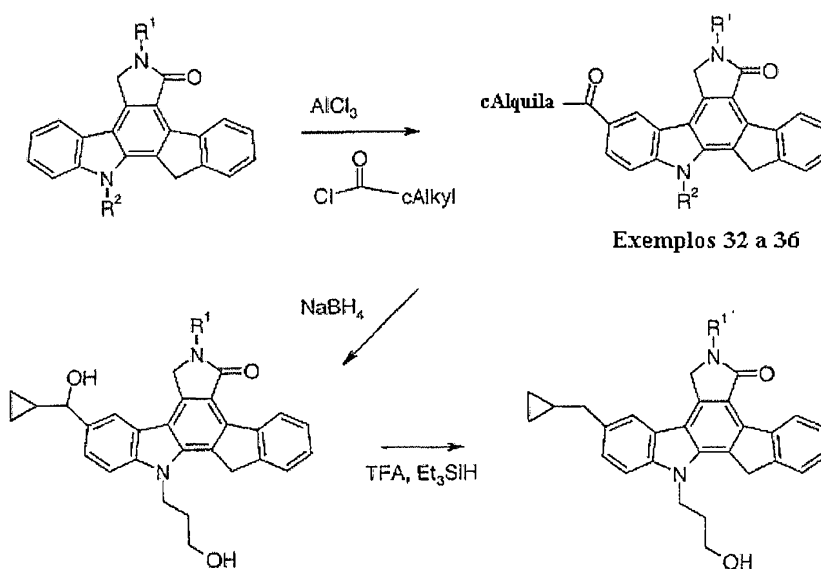
Exemplos 12 a 28; 232 a 235

Como esboçado no Esquema 6, os Exemplos 12 a 28 e 232 a 235 de acetal cíclico e tioacetal cíclico foram preparados reagindo-se um

intermediário de aldeído ou alquil-cetona com um reagente de ω -diol, di-tiol ou hidroxil-tiol e um catalisador ácido tal como CSA ou ácido p-toluenossulfônico em um solvente aprótico adequado tal como tolueno, benzeno, ou NMP. O reagente de diol ou ditiol pode ter substituições na

5 cadeia de alquila tal como nos Exemplos 14, 15, 18 a 24, e 28. Os derivados de tioéter podem ser convertidos a sulfóxidos ou sulfonas usando reagentes de oxidação padrão tais como peróxido de hidrogênio ou mCPBA.

Esquema 7.



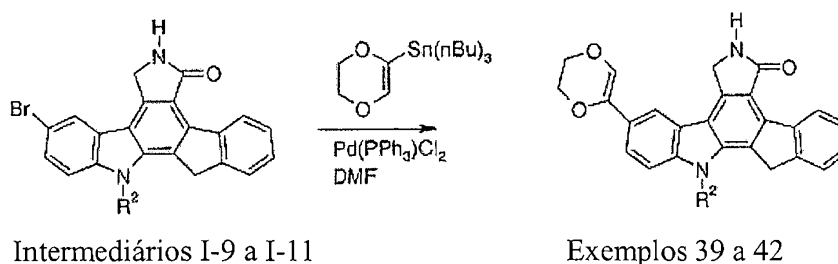
Como esboçado no Esquema 7, os derivados de cicloalquil e

10 heterocicloalquil cetona e os derivados de cicloalquil alquila e heterocicloalquil alquila, tais como nos exemplos 32 a 38 podem ser preparados tratando-se o pirrolocarbazol apropriado com um cloreto ácido apropriado, ácido carboxílico, anidrido carboxílico sulfônico misto ou anidrido ácido carboxílico misto, na presença de um catalisador de ácido de

15 Lewis tal como AlCl_3 , ou FeCl_3 em um solvente tal como cloreto de metileno, dicloroetano, nitrometano, nitrobenzeno ou dissulfeto de carbono. A cetona resultante pode ser reduzida ao álcool usando agentes de redução padrão tais como boroidreto de sódio (como no Exemplo 37) ou LiAlH_4 . O grupo hidróxi

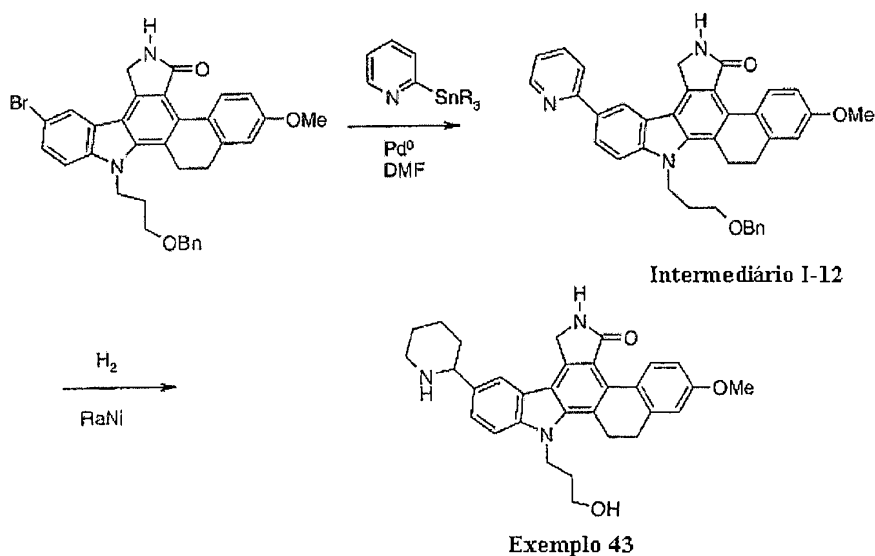
dos álcoois cicloalquílicos ou heterocicloalquílicos podem ser substituídos com hidrogênio por tratamento com ácido trifluoroacético e trietil silano (como nos Exemplos 38 e 309) em cloreto de metileno.

Esquema 8.



O Esquema 8 esboça uma via para os derivados de heterocicloalquenila, tais como os Exemplos 39 a 42. O alceno pode ser reduzido ainda por métodos de hidrogenação química ou catalítica padrão hidrogenação para o derivado de heterocicloalquila correspondente.

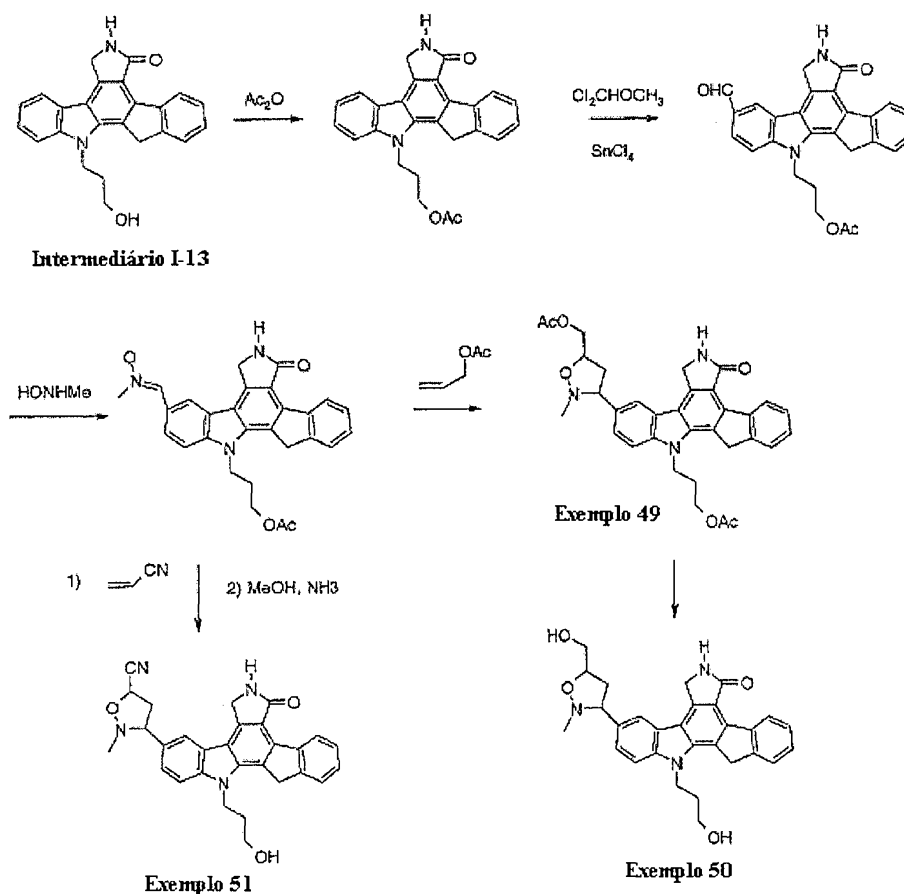
Esquema 9.



O Esquema 9 esboça uma via para a preparação de derivados de 2-, 3-, ou 4-piperdinila substituídos ou não substituídos, tais como o Exemplo 43. A partir do intermediário I-12, o anel de piridila pode ser cataliticamente reduzido ao piperidila saturado usando um catalisador de

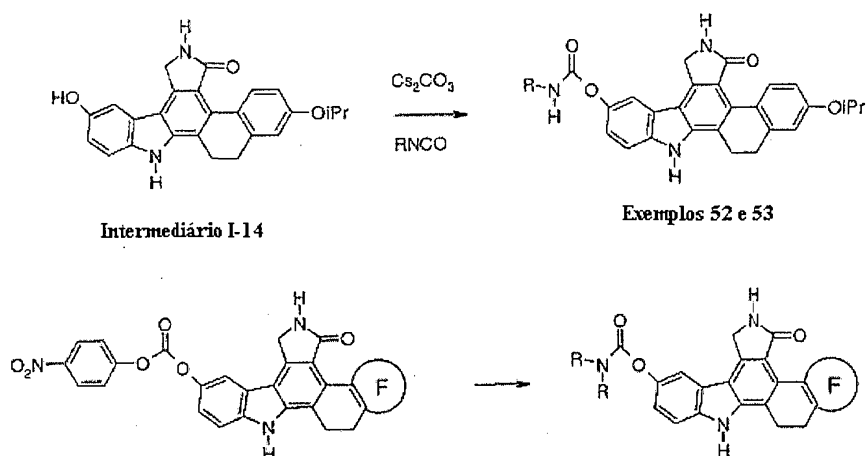
5 níquel de Raney. Alternativamente, usando os métodos descritos para os exemplos 44 e 45, o piperidinila pode ser incorporado pelas reações de ligação de Stille ou Suzuki usando o estanano ou borato de piperidinila apropriados e seguido por uma redução à piperidinila saturada. O nitrogênio de piperidinila pode ser alquilado por reações de alquilação padrão como descrito para os exemplos 46 a 48. As técnicas de ligação de arila ou heteroarila de Stille e Suzuki padrão também podem ser usadas para preparar os derivados de heterocicloalquil-arila fundidos.

Esquema 10.

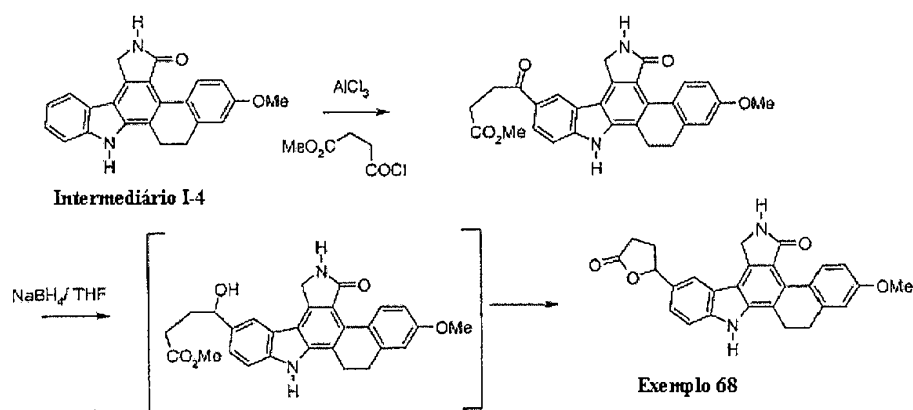


10

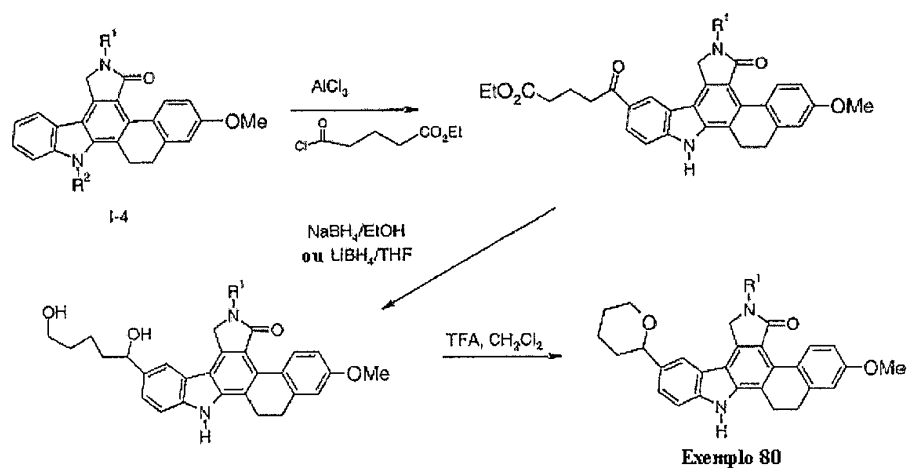
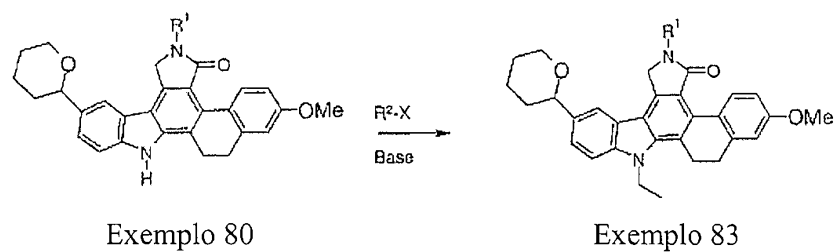
O Esquema 10 esboça as vias para a preparação dos Exemplos 49 a 51 usando metodologias padrão.

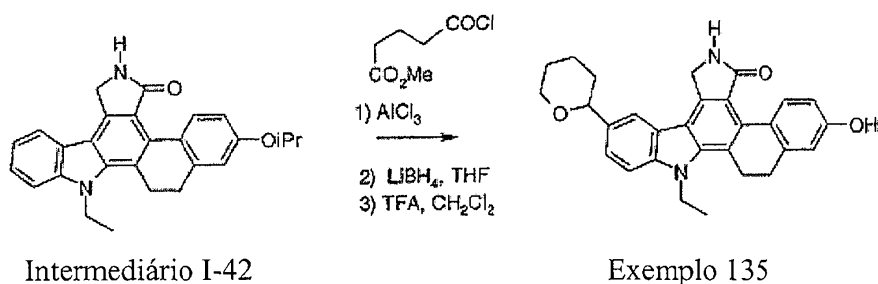
Esquema 11.

O esquema 11 esboça a via para preparar os derivados tipo carbamato, tais como os Exemplos 52 e 53, e 404 a 422. Um método alternado para preparar os carbamatos N,N-di-substituídos utilizou um intermediário de carbonato de nitrofenila que pode ser tratado com várias aminas primárias ou secundárias. Similarmente os derivados de uréia, O-carbamato, e N-carbamato podem ser preparados a partir da reação do intermediário de amina ou fenol apropriado com um isocianato ou cloroformiato ou a partir do carbonato de nitrofenila, carbamato de nitrofenila, ou triclorometilcarbonila apropriados (ver J. Org. Chem. 2003, 68, 3733 a 3735). Os derivados de éter, tais como os Exemplos 60 a 67, podem ser preparados a partir dos intermediários de fenol usando técnicas de alquilação padrão conhecidas àqueles habilitados no ramo da síntese orgânica.

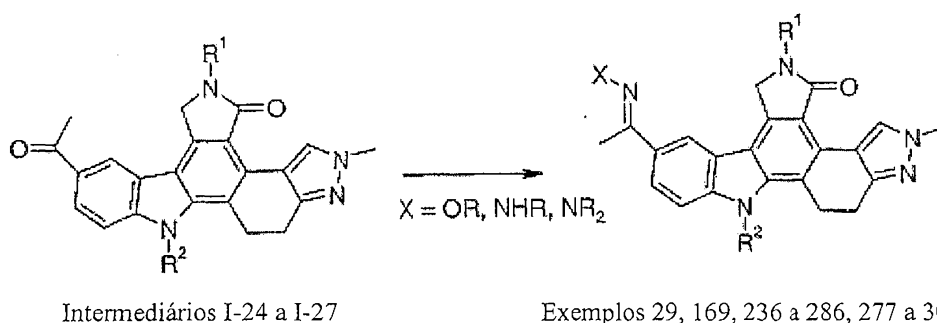
Esquema 12.

O Esquema 12 mostra um processo para a preparação de derivados de heterocicloalquil lactona, tais como os Exemplos 68, 70 a 74. O ceto-éster intermediário foi reduzido a um intermediário de éster hidroxílico, que cicliza à lactona.

Esquema 13.**Esquema 14.**

Esquema 15.

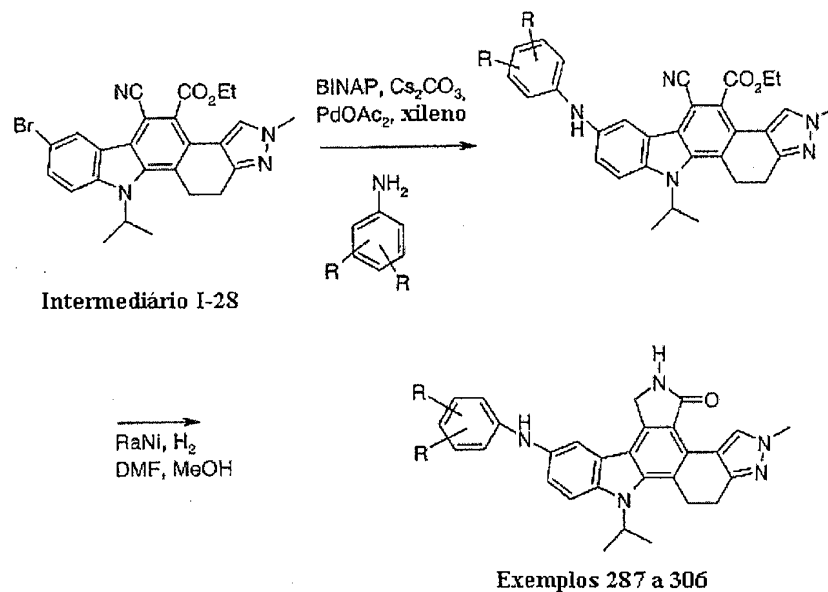
Os Esquemas 13 a 15 esboçam as preparações para os derivados de éter cíclico. O grupo éter cíclico foi instalado pela formação de um intermediário de ceto-éster preparado através de uma reação de acilação do tipo Friedel-Crafts padrão (descrita na Patente U.S. 6.630.500 e aqui). O espaçador de alquila entre o clorocarbonila e o éster pode ser substituído ou não substituído. O ceto-éster depois foi reduzido ao intermediário de diol usando LiBH_4 em THF ou NaBH_4 em etanol. O anel pode ser fechado pelo tratamento com um ácido tal como ácido trifluoroacético em diclorometano ou dicloroetano. Como mostrado no Esquema 14, o grupo R^2 pode ser incorporado depois da instalação do éter cíclico usando uma base e um eletrófilo, ou como mostrado nos Esquema 15, o grupo R^2 pode ser instalado primeiro, seguido pela formação do anel de éter cíclico.

Esquema 16.

O Esquema 16 esboça a preparação dos derivados de oxima e hidrazona (tais como os Exemplos 29, 169, 236 a 286, e 277 a 300) a partir do aldeído ou cetona apropriados usando procedimentos padrão conhecidos na

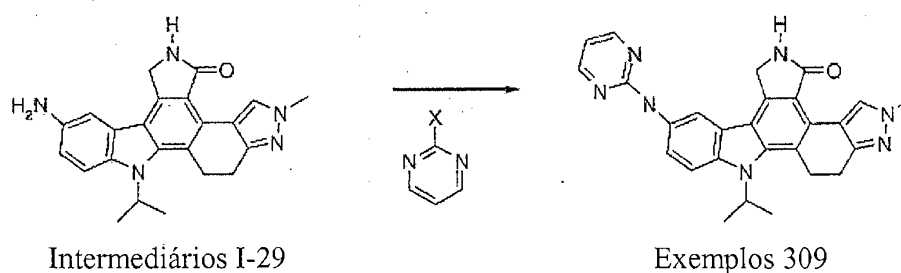
técnica.

Esquema 17.



O Esquema 17 mostra a preparação de derivados de arilamina, tais como os Exemplos 287 a 306. O reagente de aril amina é ligado com o intermediário de bromo seguido pela formação de lactama usando RaNi e hidrogênio em DMF/MeOH.

Esquema 18.



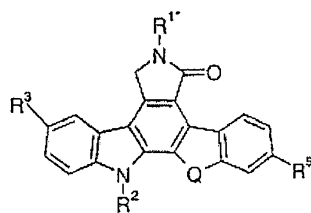
O Esquema 18 mostra uma via para a preparação de derivados de heteroarilamina, tais como os Exemplos 309 a 318. Os intermediários de amino I-29 e I-37 foram preparados pela alquilação dos ésteres cianídricos apropriados com o iodeto ou brometo de alquila apropriados seguido por nitração, e redução de RaNi subsequente para fornecer o amino-lactama. A

reação do intermediário de amino lactama com um brometo ou cloreto de heteroarila apropriados produziu os compostos desejados.

Exemplos

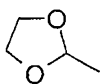
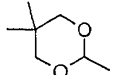
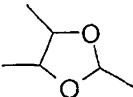
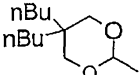
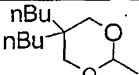
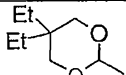
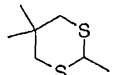
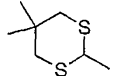
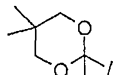
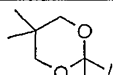
- Outras características da invenção tornar-se-ão evidentes no curso das descrições seguintes de formas de realização exemplares como mostrado nas Tabelas 1 a 3 seguintes. Os compostos das Tabelas 1 a 3 apresentam atividade nos alvos descritos aqui em concentrações que variam de 0,1 nM a 10 μ M. Estes exemplos são fornecidos para ilustração da invenção e não são intencionados a ser limitantes desta.

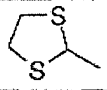
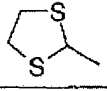
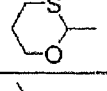
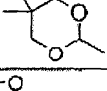
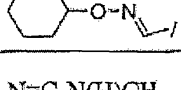
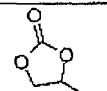
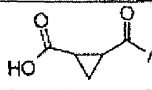
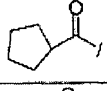
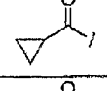
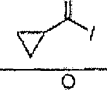
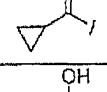
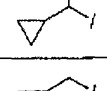
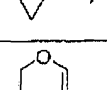
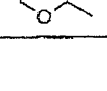
Tabela 1



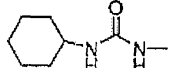
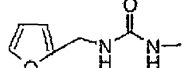
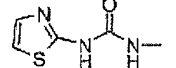
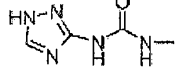
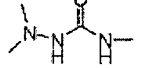
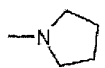
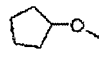
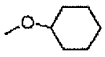
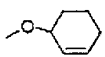
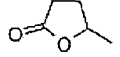
*R¹ é H a menos que de outro modo mencionado

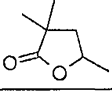
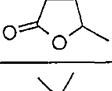
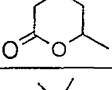
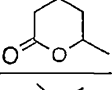
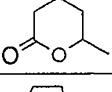
Ex. No.	R ³	R ²	Q	R ⁵
1		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
2		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
3		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
4		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
5		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
6		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
7		H	CH ₂ CH ₂	OMe
8		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
9		H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
10		H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
11		H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃

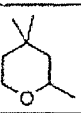
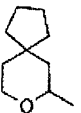
Ex. No.	R ³	R ²	Q	R ⁵
12		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
13		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
14		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
15		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
16		CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et	CH ₂	H
17		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
18		CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et	CH ₂	H
19		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
20		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
21		CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et	CH ₂	H
22		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
23		CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et	CH ₂	H
24		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H

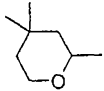
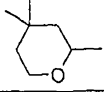
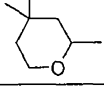
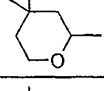
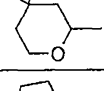
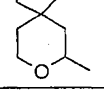
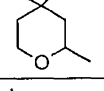
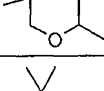
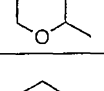
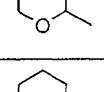
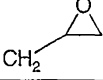
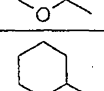
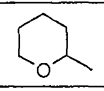
Ex. No.	R ³	R ²	Q	R ⁵
25		CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et	CH ₂	H
26		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
27		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
28		H	CH ₂ CH ₂	O ^t Pr
29		CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
30	N≡C-N(H)CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
31		CH ₂ CH ₂ OBn	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
32		H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
33		H	CH ₂	H
34		H	CH ₂	H
35		CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et	CH ₂	H
36		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OC(=O)- ciclopropila	CH ₂	H
37		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
38		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
39		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OC(=O)- CH ₃	CH ₂	H

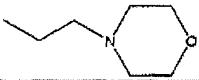
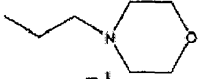
Ex. No.	R ³	R ²	Q	R ⁵
40		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
41		H	CH ₂ CH ₂	OiPr
42		H	CH ₂	H
43		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
44		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
45		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
46		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
47		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
48		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
49		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCO-CH ₃	CH ₂	H
50		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
51		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
52		H	CH ₂ CH ₂	OiPr
53		H	CH ₂ CH ₂	OiPr

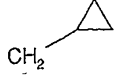
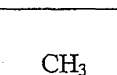
Ex. No.	R ³	R ²	Q	R ⁵
54		CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
55		CH ₂ CH ₂ OBn *R ¹ = CH(p-metoxifenil) ₂	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
56		CH ₂ CH ₂ OBn	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
57		CH ₂ CH ₂ OBn *R ¹ = CH(p-metoxifenil) ₂	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
58		CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
59	F	H	CH ₂ CH ₂	
60		H	CH ₂ CH ₂	OiPr
61	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
62	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
63	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
64	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	O-CH(CO ₂ Me) ₂
65	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH[(CH ₂) ₃ -OEt] ₂
66	H		CH ₂ CH ₂	
67	H	H	CH ₂ CH ₂	
68		(CH ₂) ₃ O ₂ C(CH ₂) ₃ -CO ₂ CH ₃	CH ₂	H

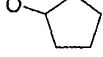
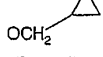
Ex. No.	R ³	R ²	Q	R ⁵
69		H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
70		H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
71		H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
72		H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
73		Et	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
74		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
75		H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
76		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
77		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
78		H	CH ₂	H
79		H	CH ₂	H
80		H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
81		CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃

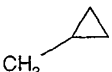
Ex. No.	R ³	R ²	Q	R ⁵
82		CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
83		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
84	 único isômero (-)	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
85	 único isômero (+)	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
86		H	CH ₂	H
87		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
88		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
89		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
90		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
91		H	CH ₂	H
92		CH ₂ CH ₃	CH ₂	H
93		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂	H
94		CH ₃	CH ₂	H

Ex. No.	R ³	R ²	Q	R ⁵
95		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂	H
96		CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂	H
97		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂	H
98		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂	H
99		CH ₂ CH ₂ NEt ₂	CH ₂	H
100		H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
101		H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
102		H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
103		H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
104			CH ₂ CH ₂	OCH ₃
105		CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
106		(CH ₂) ₄ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
107		(CH ₂) ₅ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃

Ex. No.	R ³	R ²	Q	R ⁵
108		(CH ₂) ₃ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
109		(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
110		CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
111		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OTBS	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
112		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OTHP	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
113		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
114		CH ₂ CH ₂ NEt ₂	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
115			CH ₂ CH ₂	OCH ₃
116		 * e R ¹ é 	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
117		CH ₂ CH=CHEt	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
118		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CN	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
119		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
120		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	OCH ₃

Ex. No.	R ³	R ²	Q	R ⁵
121		CH ₂ OCH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
122			CH ₂ CH ₂	OCH ₃
123		CH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
124		(CH ₂) ₃ OTBS	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
125		(CH ₂) ₃ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
126		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
127		(CH ₂) ₂ OTBS	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
128		(CH ₂) ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
129		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
130		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CN	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
131		CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
132			CH ₂ CH ₂	OCH ₃
133		CH ₂ C≡CH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃

Ex. No.	R ³	R ²	Q	R ⁵
134		H	CH ₂ CH ₂	OH
135		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OH
136		H	CH ₂ CH ₂	OiPr
137		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	O ⁿ Pr
138		H	CH ₂ CH ₂	O ⁿ Pr
139		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	O ⁱ Pr
140		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OEt
141		H	CH ₂ CH ₂	
142		H	CH ₂ CH ₂	
143		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CN	CH ₂ CH ₂	O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -CN
144		H	CH ₂ CH ₂	O(CH ₂) ₃ CN
145		CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ CH ₂	OCH ₂ -CH=CH ₂
146		H	CH ₂ CH ₂	OCH ₂ -CH=CH ₂
147		H	CH ₂ CH ₂	O(CH ₂) ₄ CN
148		(CH ₂) ₄ CN	CH ₂ CH ₂	O(CH ₂) ₄ CN
149		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CN	CH ₂ CH ₂	O ⁱ Pr

Ex. No.	R ³	R ²	Q	R ⁵
150		$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ *R^1 \text{ is Me} \end{matrix}$	CH ₂ CH ₂	O ⁱ Pr
151		CH ₃	CH ₂ CH ₂	O ⁱ Pr
152		CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	O ⁱ Pr
153			CH ₂ CH ₂	O ⁱ Pr
154		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	O ⁱ Pr
155		CH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂	O ⁱ Pr
156		CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂	O ⁱ Pr
157		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	O ⁱ Pr
158			CH ₂ CH ₂	O ⁱ Pr
159		H	CH ₂ CH ₂	OH
160		CH ₃	CH ₂ CH ₂	OMe
161		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OEt
162		H	CH ₂ CH ₂	OEt
163		H	CH ₂ CH ₂	O ⁱ Pr
164		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂	O ⁱ Pr
165		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	O ⁱ Pr

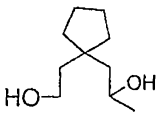
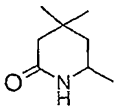
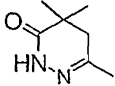
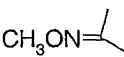
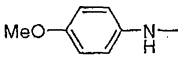
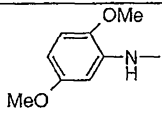
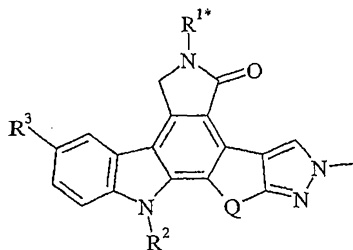
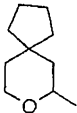
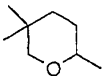
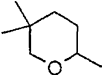
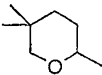
Ex. No.	R ³	R ²	Q	R ⁵
166		H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
167		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
168		H	CH ₂	H
169		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂	H
170		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
171		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃

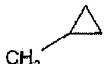
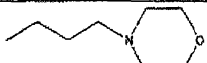
Tabela 2

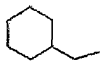
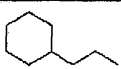
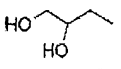
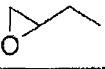
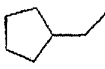


*R¹ é H a menos que de outro modo mencionado

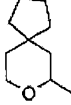
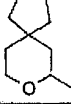
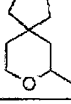
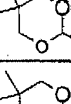
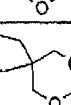
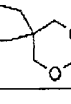
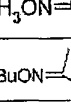
Ex. No.	R ³	R ²	Q
172		H	CH ₂ CH ₂
173		H	CH ₂ CH ₂

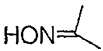
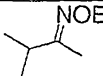
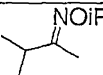
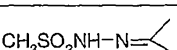
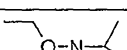
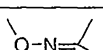
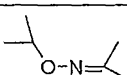
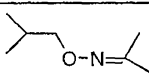
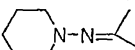
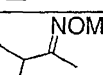
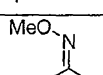
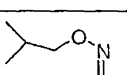
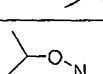
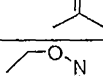
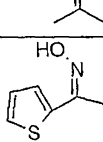
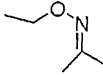
Ex. No.	R ³	R ²	Q
174		H	CH ₂ CH ₂
175		H	CH ₂ CH ₂
176		H	CH ₂ CH ₂
177		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
178		(CH ₂) ₃ CN	CH ₂ CH ₂
179		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
180		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
181		CH ₃	CH ₂ CH ₂
182		(CH ₂) ₃ OH	CH ₂ CH ₂
183		CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ CH ₂
184		CH ₂ CH ₂ OEt	CH ₂ CH ₂
185		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
186		CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂
187			CH ₂ CH ₂

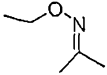
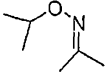
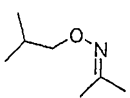
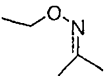
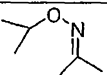
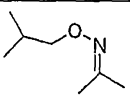
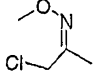
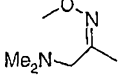
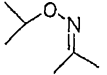
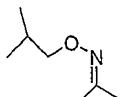
Ex. No.	R ³	R ²	Q
188		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
189		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
190		CH ₂ C≡CH	CH ₂ CH ₂
191		CH ₂ CH ₂ NBt ₂	CH ₂ CH ₂
192			CH ₂ CH ₂
193		CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
194		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ - CH ₃	CH ₂ CH ₂
195		CH ₂ CH ₂ CH ₂ - N(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
196			CH ₂ CH ₂
197		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH- (CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
198	 único isômero	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
199	 único isômero	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
200		CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂
201		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂

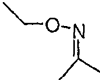
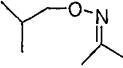
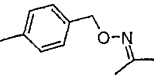
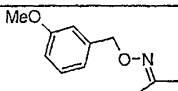
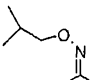
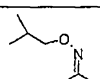
Ex. No.	R ³	R ²	Q
202	 único isômero	iPr	CH ₂ CH ₂
203	 único isômero	iPr	CH ₂ CH ₂
204	 único isômero		CH ₂ CH ₂
205	 único isômero		CH ₂ CH ₂
206		CH ₂ CH=CM _e ₂	CH ₂ CH ₂
207			CH ₂ CH ₂
208		CH ₂ CH ₂ SEt	CH ₂ CH ₂
209		$\begin{matrix} \text{H} \\ *R^1 \text{ é } \text{C}(=\text{O})\text{CH}_3 \end{matrix}$	CH ₂ CH ₂
210			CH ₂ CH ₂
211			CH ₂ CH ₂
212			CH ₂ CH ₂
213			CH ₂ CH ₂
214			CH ₂ CH ₂
215			CH ₂ CH ₂

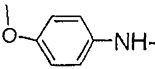
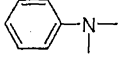
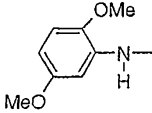
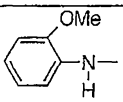
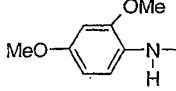
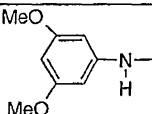
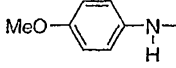
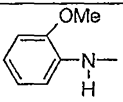
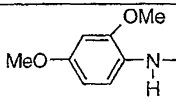
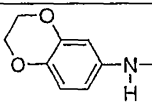
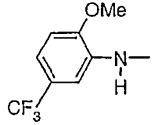
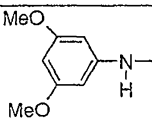
Ex. No.	R ³	R ²	Q
216		$(\text{Bn})_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$	CH_2CH_2
217	 único isômero	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
218	 único isômero	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
219		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$	CH_2CH_2
220		CH_2CH_3	CH_2CH_2
221		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_2CH_2
222		CH_3	CH_2CH_2
223		$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	CH_2CH_2
224		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_2CH_2
225			CH_2CH_2
226		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$	CH_2CH_2
227		$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$	CH_2CH_2

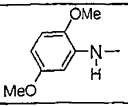
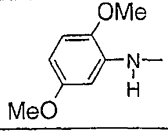
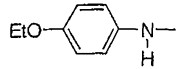
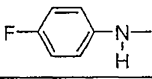
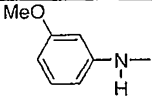
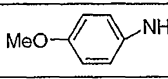
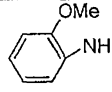
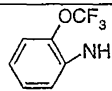
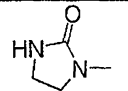
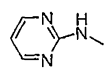
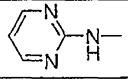
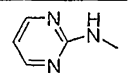
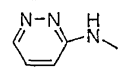
Ex. No.	R ³	R ¹	Q
228		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
229		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
230		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
231		CH ₂ CH ₂ CH ₃ CN	CH ₂ CH ₂
232		$\begin{matrix} \text{H} \\ *R^1 \text{ é } C(=O)CH_3 \end{matrix}$	CH ₂ CH ₂
233		H	CH ₂ CH ₂
234		$\begin{matrix} \text{H} \\ *R^1 \text{ é } C(=O)CH_3 \end{matrix}$	CH ₂ CH ₂
235		H	CH ₂ CH ₂
236	CH ₃ ON=CH-CH ₃	H	CH ₂ CH ₂
237	tBuON=CH-CH ₃	H	CH ₂ CH ₂
238		H	CH ₂ CH ₂
239	EtON=CH-CH ₃	H	CH ₂ CH ₂
240	Me ₂ HCCH ₂ ON=CH-CH ₃	H	CH ₂ CH ₂
241	CH ₂ =CHCH ₂ ON=CH-CH ₃	H	CH ₂ CH ₂

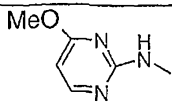
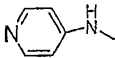
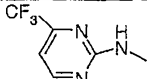
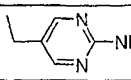
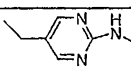
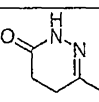
Ex. No.	R ³	R ²	Q
242		H	CH ₂ CH ₂
243		H	CH ₂ CH ₂
244		H	CH ₂ CH ₂
245		H	CH ₂ CH ₂
246		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
247		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
248		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
249		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
250		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
251		H	CH ₂ CH ₂
252		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
253		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
254		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
255		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
256		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
257		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂

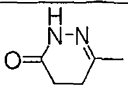
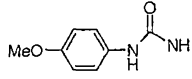
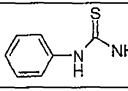
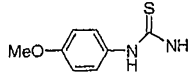
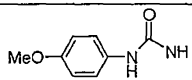
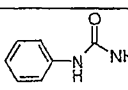
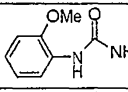
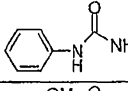
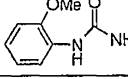
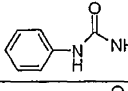
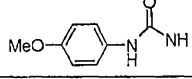
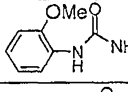
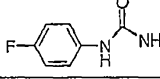
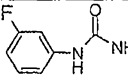
Ex. No.	R ³	R ²	Q
258		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
259		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
260		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
261		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
262		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
263		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
264		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
265		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
266		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
267		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
268		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
269		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
270		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂

Ex. No.	R ³	R ²	Q
271		CH ₃	CH ₂ CH ₂
272		CH ₃	CH ₂ CH ₂
273		CH ₃	CH ₂ CH ₂
274		CH ₂ CH ₂ NMe ₂	CH ₂ CH ₂
275		CH ₂ CH ₂ NMe ₂	CH ₂ CH ₂
276		CH ₂ CH ₂ NMe ₂	CH ₂ CH ₂
277		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
278		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
279		(CH ₂) ₂ -N-cyclopentyl	CH ₂ CH ₂
280		(CH ₂) ₂ -N-cyclopentyl	CH ₂ CH ₂
281		(CH ₂) ₂ -N-cyclopentyl	CH ₂ CH ₂
282		(CH ₂) ₂ -N-cyclopentyl	CH ₂ CH ₂
283		(CH ₂) ₆ -N-cyclopentyl	CH ₂ CH ₂
284		(CH ₂) ₆ -N-cyclopentyl	CH ₂ CH ₂
285		(CH ₂) ₆ -N-cyclopentyl	CH ₂ CH ₂
286		(CH ₂) ₆ -N-cyclopentyl	CH ₂ CH ₂

Ex. No.	R ³	R ²	Q
287		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
288		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
289		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
290		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
291		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
292		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
293		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
294		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
295		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
296		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
297		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
298		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂

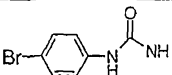
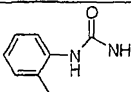
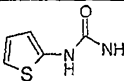
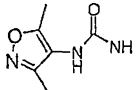
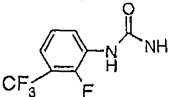
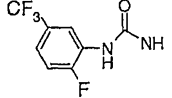
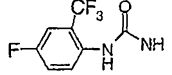
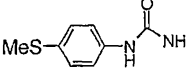
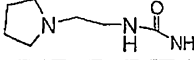
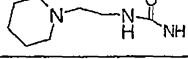
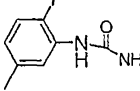
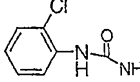
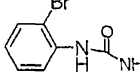
Ex. No.	R ³	R ²	Q
299			CH ₂ CH ₂
300		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
301		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
302		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
303		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
304		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
305		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
306		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
307		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
308		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
309		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
310		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
311		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
312		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂

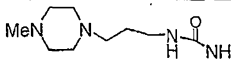
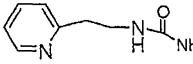
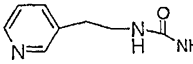
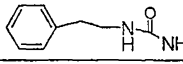
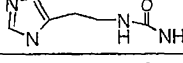
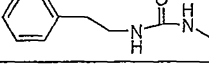
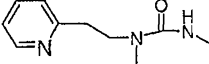
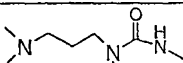
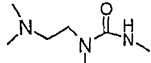
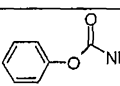
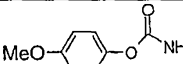
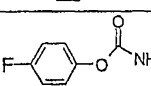
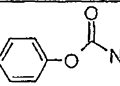
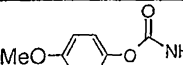
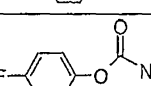
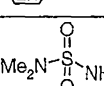
Ex. No.	R ³	R ²	Q
313		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
314		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
315		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
316		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
317		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
318		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
319			CH ₂ CH ₂
320			CH ₂ CH ₂
321		H	CH ₂ CH ₂
322		H	CH ₂ CH ₂
323		H	CH ₂ CH ₂
324		H	CH ₂ CH ₂
325		H	CH ₂ CH ₂
326		H	CH ₂ CH ₂
327		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
328		H	CH ₂ CH ₂

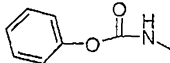
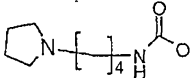
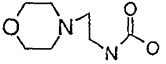
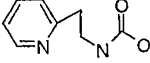
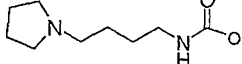
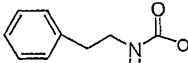
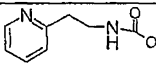
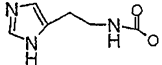
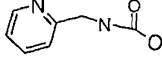
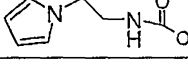
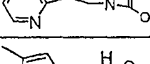
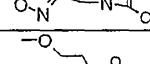
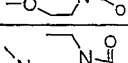
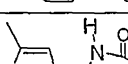
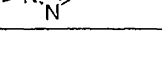
Ex. No.	R ³	R ²	Q
329		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
330		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
331		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
332		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
333		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
334		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
335		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
336		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
337		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
338		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
339		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
340		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
341		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
342		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
343		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂

Ex. No.	R ³	R ²	Q
344		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
345		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
346		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
347		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
348		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
349		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
350		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
351		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
352		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
353		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
354		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
355		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
356		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
357		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
358		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂

Ex. No.	R ³	R ²	Q
359		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
360		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
361		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
362		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
363		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
364		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
365		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
366		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
367		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
368		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
369		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
370		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
371		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
372		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂

Ex. No.	R ³	R ²	Q
373		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
374		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
375		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
376		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
377		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
378		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
379		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
380		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
381		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
382		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
383		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
384		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
385		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
386		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂

Ex. No.	R ³	R ²	Q
387		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
388		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
389		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
390		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
391		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
392		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
393		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
394		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
395		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
396		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
397		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
398		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
399		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
400		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
401		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
402		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂

Ex. No.	R ³	R ²	Q
403		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
404		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
405		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
406		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
407		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
408		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
409		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
410		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
411		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
412		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
413		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
414		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
415		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
416		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
417		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
418		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂

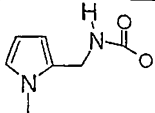
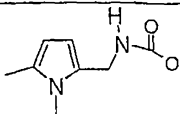
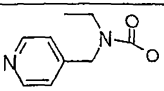
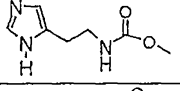
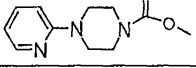
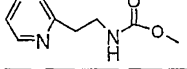
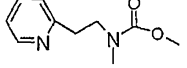
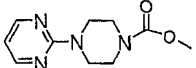
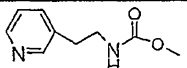
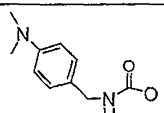
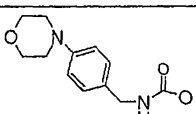
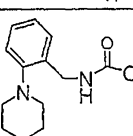
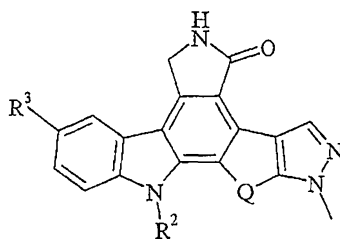
Ex. No.	R ³	R ²	Q
419		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
420		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
421		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
422		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
423		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
424		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
425		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
426		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
427		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
428		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
429		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
430		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂

Tabela 3



Ex. No.	R ³	R ²	Q
431		H	CH ₂ CH ₂
432		CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
433		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
434			CH ₂ CH ₂
435		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
436		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
437		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
438		CH ₃	CH ₂ CH ₂
439			CH ₂ CH ₂
440		CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
441		CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂

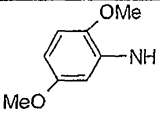
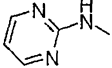
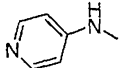
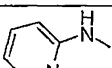
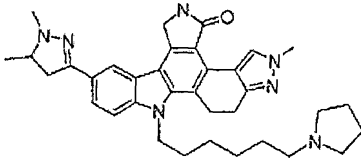
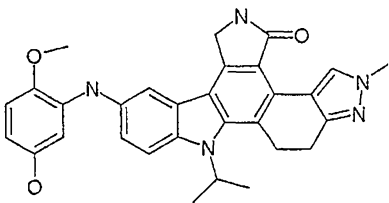
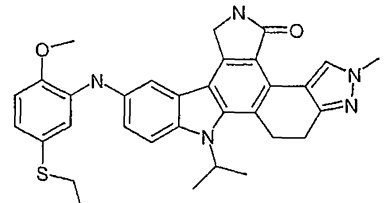
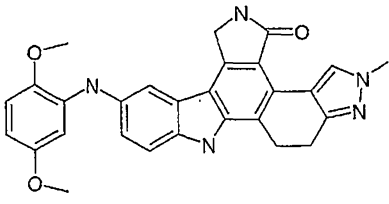
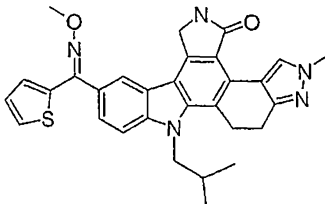
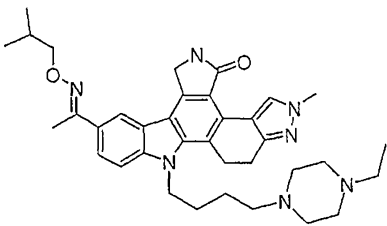
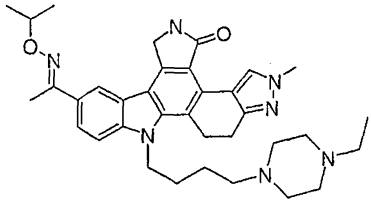
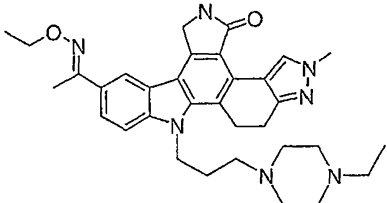
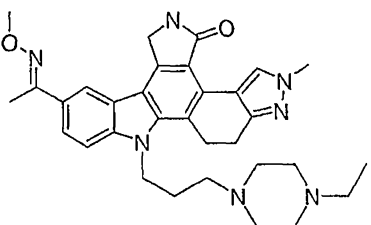
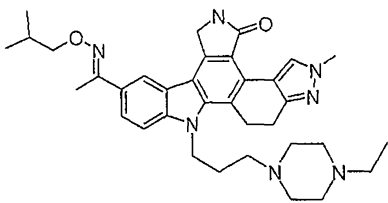
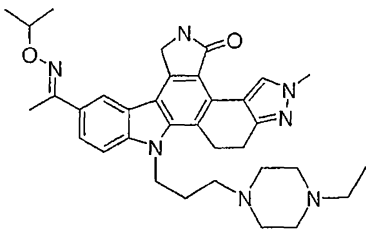
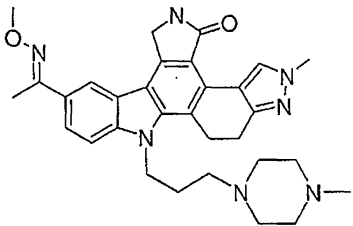
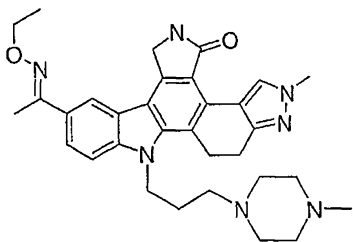
Ex. No.	R ³	R ²	Q
442		CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂
443		CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
444		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
445		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
446		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
447		CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
448		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂

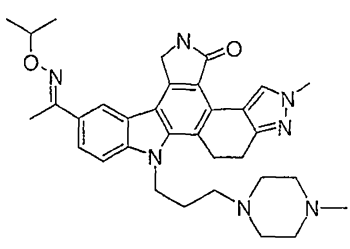
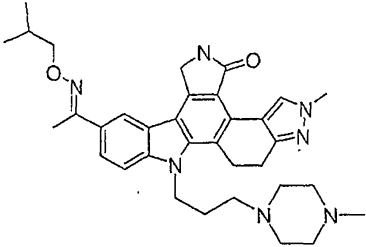
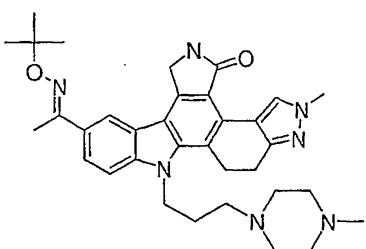
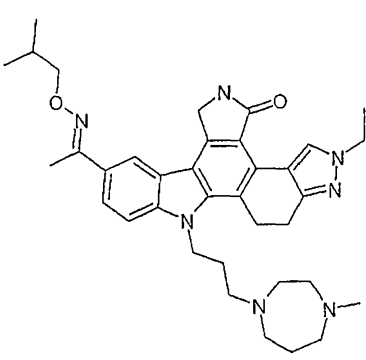
Tabela 4

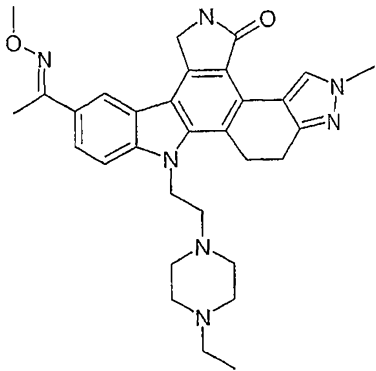
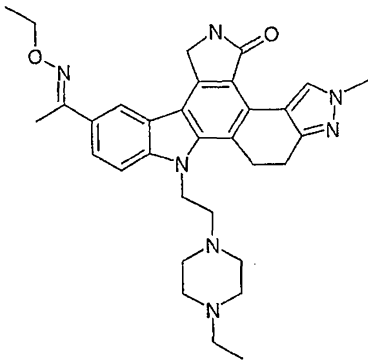
Exemplo No	Estrutura	MS m/e (M + 1)
449		578

450		508
451		552
452		480
453		524

458		610
459		596
460		568
461		554

462		596
463		582
464		540
465		554

466		568
467		582
468		582
469		610

470		540
471		554

Procedimento Geral para os exemplos 1 a 3.

A uma suspensão do intermediário de diol I-1 (1 equivalente) no álcool apropriado, ou no álcool apropriado com cloreto de metileno ou clorofórmio, na temperatura ambiente em um tubo de reação foi lentamente
5 adicionado anidrido trifluoroacético (1 a 2 equiv). O tubo foi lavado com nitrogênio e selado firmemente. A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante 1 a 2 horas depois aquecida à 80°C durante 2 a 60 h e monitorada quanto ao desaparecimento do material de partida por HPLC. Em
conclusão a reação foi deixada esfriar até a temperatura ambiente,
10 concentrada e processada triturando-se o resíduo com éter ou coletando-se o precipitado resultante por filtração ou extração do produto a partir da mistura de reação com um solvente orgânico adequado. O produto sólido foi

purificado triturando-se com éter ou por cromatografia cintilante em gel de sílica usando acetato de etila ou uma mistura de acetato de etila e hexano.

Exemplo 1. sólido branco ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 0,87 (t, 6H), 1,50 (m, 4H), 1,93 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,73 (m, 3H), 4,89 (s, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,47 (d, 1H); MS (m/e) 469 ($\text{M} + 1$).

Exemplo 2. ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 0,89 (d, 6H), 1,47 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,96 (m, 2H), 3,52 (m, 4H), 4,56 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,77 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,48 (d, 1H); MS (m/e) 469 ($\text{M} + \text{Na}$).

Exemplo 3. ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 1,51 (m, 2H), 1,98 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,84 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,79 (m, 4H), 4,95 (s, 2H), 7,28 - 7,48 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,67 - 7,80 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 9,51 (d, 1H); MS (ESI): m/e 505 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺.

Método geral para os exemplos 4 a 6

A uma suspensão bem agitada do diol intermediário I-1 (0,150 g, 0,37 mmol) em 7 ml de cloreto de metileno foram adicionados seqüencialmente anidrido trifluoroacético (0,395 g, 1,88 mmol) e N-metil morfolina (0,152 g, 1,5 mmol) a 5°C e sob atmosfera de argônio. A suspensão originada foi agitada ainda na temperatura ambiente durante 3 h e os solventes de ebulição baixa foram removidos sob vácuo. O sólido foi colocado em suspensão em 70 ml de acetonitrila e a amina ou amida em excesso foram adicionadas depois submetidas no refluxo durante 18 h e a acetonitrila foi removida sob vácuo. O material bruto foi dissolvido em uma mistura de THF e MeOH (razão de 1:1, 7 ml) e tratado com 10 ml de 0,5 M de solução de NaOMe em MeOH. A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante 1 h e os solventes de ebulição baixa foram removidos sob vácuo e a mistura de reação foi extinta com água. O sólido foi filtrado, lavado com água e seco para fornecer o sólido bruto. O material bruto foi purificado por

cromatografia em coluna de gel de sílica usando 5 % de MeOH em cloreto de metileno para se obter o produto puro.

Exemplo 4. ^1H RMN $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ δ : 1,86 - 1,99 (m, 2H), 2,0 - 2,46 (m, m, 4H), 3,15 (t, 2H), 3,35 - 3,47 (m, 2H), 4,45 - 4,52 (m, 4H), 4,71 - 4,73 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 7,30 - 7,41 (m, 3H), 7,62 - 7,69 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,46 (d, 1H); MS: m/e 466 (M + 1).

Exemplo 5. ^1H RMN $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ δ : 1,68 (br s, 4H), 1,90 - 1,92 (m, 2H), 2,11 - 2,14 (m, 2H), 3,09 - 3,22 (m, 2H), 3,40 - 3,47 (m, 2H), 4,50 (s, 1H), 4,65 - 4,74 (m, 4H), 4,87 (s, 2H), 7,32 - 7,41 (m, 3H), 7,61 - 7,68 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,46 (d, 1H); MS: m/e 480 (M + 1).

Exemplo 6. ^1H RMN $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ δ : 1,91 - 1,93 (m, 2H), 3,42 - 3,46 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,69 - 4,74 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 5,70 (s, 2H), 7,32 - 7,41 (m, 2H), 7,57 - 7,63 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,46 (d, 1H), 10,76 (s, 1H).

Exemplo 7. A uma solução agitada de etanolamina (43,9 μl , 0,729 mmol) em THF (4 ml) foi adicionado hidreto de sódio (17,5 mg, 0,729 mmol) na temperatura ambiente sob nitrogênio. A mistura de reação foi agitada durante 1 hora e uma solução de intermediário de éster I-2 (166 mg, 0,243 mmol) em THF (4 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi extinta com água, extraída com cloreto de metileno e lavada com água e salmoura. A fase orgânica foi seca em sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada a vácuo para fornecer um resíduo amarelo. O resíduo foi dissolvido em cloreto de metileno e resfriado a 0°C em um banho de gelo. Cloreto de tionila (70,9 μl , 0,972 mmol) foi lentamente adicionado às gotas. A mistura tornou-se vermelho-alaranjada em cor e foi aquecida até a temperatura ambiente durante 1,5 hora. A mistura foi diluída com acetato de etila, vertida em gelo e neutralizada com carbonato de potássio sólido ao pH 9. O precipitado sólido que formou foi coletado por filtração e purificado por TLC preparativa em gel de sílica

usando 10 % de metanol/clorofórmio para fornecer um sólido marrom claro amarelado (10,3 mg, 10 % de rendimento), ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 2,85 (m, 2H), 3,03 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,00 (t, 2H), 4,45 (t, 2H), 4,84 (s, 2H), 6,83 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 11,91 (s, 1H); MS (ESI): m/e 424 ($\text{M} + 1$)⁺.

Exemplo 8. Intermediário de 3-bromo I-3 (0,224 g), acrilato de etila (170 μl), acetato de Pd(II) (3,5 mg), tri(O)tolilfosfino (18,6 mg), e TEA (0,3 ml) em DMF seco (3,2 ml) foram aquecidos a 90°C durante 21 h. O pó de cor cinza que formou-se foi coletado e diluído com cloreto de metileno (15 ml), lavado com 2 % de solução de ácido cítrico e NaCl e seco. A evaporação do solvente forneceu uma goma marrom escuro, a trituração forneceu um sólido alaranjado. ^1H RMN mostrou o produto. O intermediário de éster vinílico (120 mg) foi misturado com 60 μl de hidrazina, em 200 μl de etanol e aquecido a 70°C durante 3 h. A goma marrom obtida foi diluída com acetato de etila. Uma goma de cor escura que sedimentou foi descartada. A solução de acetato de etila foi evaporada e um sólido espumoso foi obtido. A HPLC mostrou a presença de 60 % de produto; MS m/e 453 ($\text{M} + 1$)⁺.

Exemplo 9.

Etapa A. A uma suspensão agitada de cloreto de alumínio (0,47 g, 0,00353 mol) em 1,2-dicloroetano (5 ml) foi adicionado cloreto de 3-carbometoxipropionila (0,43 ml, 0,00353 mol). A reação gradualmente tornou-se homogênea. Uma suspensão do intermediário I-4 (0,5 g, 0,00141 mol) foi adicionada à mistura. A mistura de reação alaranjada foi aquecida ao refluxo durante a noite. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e vertida em gelo e HCl concentrado foi adicionado. A mistura agitou-se durante 30 min e o sólido foi coletado por filtração (0,52 g, 79 % de rendimento).

Etapa B. A uma solução agitada do produto da etapa A (40 mg, 0,08 mmol) em DMF (5 ml) sob nitrogênio foi adicionado hidrazina (11,7

ml, 0,242 mmol). A mistura foi aquecida ao refluxo durante a noite e monitorada quanto ao desaparecimento do material de partida por HPLC. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e concentrada a vácuo a um óleo. O produto foi purificado por HPLC preparativa para
5 fornecer o produto como um sólido marrom claro (22 % de rendimento), ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 2,86 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 3,14 (t, 2H), 3,41 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,85 (s, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 10,86 (s, 1H), 11,78 (s, 1H); MS (ESI): m/e 451 ($\text{M} + 1$) $^+$.

10 Exemplo 10. O intermediário de éster produzido no Exemplo 9 etapa A, (110 mg, 0,222 mmol) dissolvido em DMF (3 ml) foi colocada em um tubo de reação vítreo selado. Metil hidrazina (35,4 μl , 0,666 mmol) foi adicionado à mistura de reação e o tubo foi selado e aquecido a 80°C durante 96 h. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e o solvente
15 removido a vácuo deixando um óleo amarelo. Água foi adicionada ao óleo e um precipitado formou-se que foi coletado por filtração. O sólido foi purificado por cromatografia em TLC preparativa em gel de sílica usando 5 % de metanol/clorofórmio para fornecer um sólido marrom claro (12 % de rendimento), ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 2,50 (t, 2H), 2,86 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 3,17 (t, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,86 (s, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,41 (s, 1H),
20 11,8 (s, 1H); MS (ESI): m/e 465 ($\text{M} + 1$) $^+$.

Exemplo 11. Este composto foi preparado por um método similar no Exemplo 9 usando o éster da etapa A (110 mg, 0,259 mmol) e 2-
25 hidroxietilidrazina (52,6 μl , 0,777 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 100°C durante 48 h. O solvente de reação foi removido a vácuo deixando um óleo alaranjado que foi purificado por cromatografia em TLC preparativa em gel de sílica usando 10 % de metanol/clorofórmio para fornecer um sólido amarelo (38 mg, 30 % de rendimento), ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 2,56 (dd, 2H),

2,85 (dd, 2H), 3,02 (dd, 2H), 3,16 (dd, 2H), 3,67 (dd, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,69 (t, 1H), 4,86 (s, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 11,79 (s, 1H); MS (ESI): m/e 495 (M + 1)⁺.

5 Síntese do intermediário de aldeído I-5.

A uma suspensão do intermediário de indenocarbazol I-40 (8,0 g, 0,258 mol) em acetonitrila (300 ml) na temperatura ambiente sob nitrogênio foi adicionado acrilato de etila (4,19 ml, 0,387 mol) seguido por 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (1,93 ml, 0,013 mol). Depois da
10 adição de DBU, a cores mudaram na reação de alaranjado a verde. A mistura de reação foi aquecida ao refluxo durante a noite. A mistura permaneceu heterogênea por toda o curso da reação e tornou-se escura em cor. Uma alíquota pequena foi removida depois de 18 h e o sólido foi coletado por filtração, ¹H RMN da amostra não mostrou nenhum material de partida
15 remanescente. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e o sólido foi coletado por filtração. O sólido foi lavado várias vezes com acetonitrila frio e seco a vácuo a 55°C para produzir um sólido alaranjado claro (5,4 g, 78 % de rendimento), ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9,72 (t, 3H, J = 6,8), 2,87 (m, 2H), 3,89 (q, 2H, J = 6,8), 4,49 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,92 (m,
20 2H), 7,29 - 7,48 (m, 3H), 7,50 - 7,73 (m, 3H), 7,96 (d, 1H, J = 7,33), 8,56 (s, 1H), 9,47 (d, 1H, J = 7,33). A uma suspensão bem agitada do intermediário de éster (10 g, 24,3 mmoles) e éter 1,1-diclorometil metílico (55,6 g, 488 mmoles) em uma mistura de cloreto de metileno (250 ml) e tolueno (40 ml) foi adicionado cloreto de estanho(IV) (95,1 g, 365 mmoles) (1 M de solução
25 em cloreto de metileno). Depois de 4,5 h de reação na temperatura ambiente, a reação foi extinta com 2 N de HCl aquoso (150 ml) e cloreto de metileno e tolueno foram removidos sob vácuo. Ao resíduo bruto, uma quantidade adicional de 2 N de HCl (350 ml) e éter metil t-butilmetílico (200 ml) foi adicionada. A suspensão originada foi agitada ainda na temperatura ambiente

durante 14 h e filtrada, lavada com éter metil t-butilmetílico. O material bruto foi colocado em suspensão em uma mistura de acetato de etila (125 ml) e tetraidrofurano (125 ml) e agitado durante 14 h na temperatura ambiente depois filtrado e lavado com acetato de etila frio para se obter 8,4 g de aldeído. (79 % de rendimento). ^1H RMN: (DMSO- d_6) δ : 0,98 (t, 3H), 2,92 (t, 2H), 3,88 (q, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,92 - 5,08 (m, 4H), 7,25 - 7,45 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 10,18 (s, 1H); MS m/e 439 (M + 1).

Procedimento geral para os acetais cíclicos e tioacetal dos Exemplos 12 a 28.

Uma mistura de intermediário I-5 (0,2 g, 0,45 mmol), o diol ou tiol (> 4,5 mmoles), ácido p-toluenossulfônico (0,13 g, 0,68 mmol) e *amberlyst* (1 g) em uma mistura de 1-metil-2-pirrolidinona (3 ml) e tolueno (25 ml) foi submetida ao refluxo usando o aparelho Dean-Stark durante 2 dias e sob atmosfera de argônio. A mistura de reação foi filtrada, lavada com 1-metil-2-pirrolidinona e THF depois concentrada. O líquido oleoso foi extinto com solução de NaHCO_3 aq. saturada e o sólido foi filtrado, lavado com água para fornecer o material bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica para fornecer produtos puros. O produto (1 mmol) foi dissolvido em THF (4 ml) e foi adicionado boroidreto de lítio (5 mmoles) (1 M de solução em THF) a 0°C depois agitado na temperatura ambiente durante 14 h. A reação foi extinta com solução de NaHCO_3 aquosa e extraída com acetato de etila (3 x 20 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas e concentradas para produzir o produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica para fornecer o produto puro.

Exemplo 12: ^1H RMN, (DMSO- d_6) δ : 1,82 - 2,00 (m, 2H), 3,42 - 3,55 (m, 2H), 3,95 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,65 - 4,80 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 5,90 (s, 2H), 7,32 - 7,45 (m, 2H), 7,55 - 7,70 (m, 2H), 7,80

(d, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,48 (d, 1H); MS m/e: 441 (M + 1).

Exemplo 13: ^1H RMN, (DMSO- d_6) δ : 1,82 - 1,95 (m, 2H),
3,42 - 3,62 (m, 2H), 3,95 (t, 2H), 4,25 - 4,39 (d, d, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,63 -
4,72 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 5,72 (s, 1H), 7,32 - 7,55, (s, 2H), 7,68 (d, 1H),
5 7,69 - 7,82 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,48 (d, 1H); MS m/e 455 (M
+ 1).

Exemplo 14: ^1H RMN, (DMSO- d_6) δ : 0,80 (s, 3H), 1,28 (s,
3H), 1,97 - 2,33 (m, 2H), 3,40 - 3,52 (m, 2H), 3,69 - 3,76 (d, d, 4H), 4,55 (s,
2H), 4,73 - 4,77 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 5,62 (s, 1H), 7,35 - 7,45 (m, 2H), 7,62
10 - 7,68 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 9,51 (d, 1H); MS m/e
483 (M + 1).

Exemplo 15: ^1H RMN, (DMSO- d_6) δ : 1,19 - 1,38 (4xd, 6H),
1,96 - 1,99 (m, 2H), 3,41 - 3,53 (m, 2H), 3,82 - 3,87 (m, 2H), 4,55 (s, 2H),
4,72 - 4,79 (m, 2H), 4,94 (s, 2H), 6,10 (s, 1H), 7,35 - 7,44 (m, 2H), 7,61 -
15 7,68 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,51 (d, 1H); MS m/e
469 (M + 1).

Exemplo 16: MS m/e 529 (M + 1).

Exemplo 17: MS m/e 487 (M + 1).

Exemplo 18: MS m/e 609 (M + 1).

20 Exemplo 19: MS m/e 567 (M + 1).

Exemplo 20: MS m/e 511 (M + 1).

Exemplo 21: MS m/e 557 (M + 1).

Exemplo 22: MS m/e 515 (M + 1).

Exemplo 23: MS m/e 539 (M + 1).

25 Exemplo 24: MS m/e 497 (M + 1).

Exemplo 25: MS m/e 515 (M + 1).

Exemplo 26: MS m/e 473 (M + 1).

Exemplo 27: MS m/e 471 (M + 1).

Exemplo 28: MS m/e 497 (M + 1).

Exemplo 29. Ao intermediário I-6 (30 mg, 0,07 mmol) em piridina (0,5 ml) foi adicionado O-(tetraidro-2H-pirano-2-il)hidroxilamina (33 mg, 0,282 mmol, 4 eq) e a reação foi aquecida a 100°C durante a noite. A reação foi concentrada a vácuo, agitada com água, o produto coletado e seco a 80°C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 8,52 (1H, s), 8,42 (1H, s), 8,17 (1H, s), 7,89 (1H, d), 7,81 (1H, d), 7,74 (1H, d), 6,91 (1H, s), 6,82 (1H, d), 5,35 (1H, s), 5,01 (1H, t), 4,81 (2H, s), 4,68 (2H, d), 3,86 (6H, m), 3,56 (1H, m), 3,30 (2H, m), 2,79 (2H, m), 1,90 (2H, m), 1,68 (4H, m) MS m/e 526 (M + 1)⁺

Exemplo 30. O intermediário de amino metila I-7 (50 mg, 0,11 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de 10,65 µl de brometo de cianogênio (0,11 mmol) em éter seco (1 ml) a -20°C contendo carbonato de sódio anidro (23 mg, 0,22 mmol, 2 eq). A mistura é agitada durante 2 horas depois deixada aquecer até 0°C, e brometo de cianogênio e carbonato de sódio em excesso depois foram adicionados. A reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente com agitação durante a noite e depois concentrada. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila, lavado com água e salmoura, seco em sulfato de magnésio, filtrado e evaporado. A amostra foi dissolvido em DMF, colocada em suspensão em gel de sílica, concentrada e depois submetida à cromatografia em gel de sílica com metanol/metileno (95/5 aumentando para 9/1). As frações contendo o produto foram concentradas e depois o resíduo triturado com éter, coletado e seco. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,40 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,85 (1H, d), 7,72 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,29 (1H, m), 6,90 (1H, s), 6,75 (1H, d), 4,98 (1H, m), 4,78 (2H, s), 4,65 (3H, m), 4,25 (2H, d), 3,83 (3H, m), 3,32 (1H, m), 2,75 (2H, m), 1,30 (6H, d) MS m/e = 481 (M + 1)⁺

Exemplo 31. A uma solução agitada do intermediário I-8 (3,46 g, 7,1 mmoles) em DMF (30 ml) sob nitrogênio foi adicionado vinil tributilestanho (3,11 ml, 0,0113 mol) e diclorobis(trifenilfosfina)-paládio (0,49 g, 0,00071 mol). A mistura foi aquecida no refluxo durante a noite

depois resfriada até a temperatura ambiente, filtrada através de celite e concentrada a vácuo a um óleo escuro. Este óleo foi triturado com éter e o precipitado resultante foi coletado e purificado por cromatografia cintilante em gel de sílica usando hexano/acetato de etila (1:1) depois acetato de etila (100 %) para fornecer um sólido amarelo (2,3 g, 63 % de rendimento). MS (ESI): m/e 515 ($M + 1$)⁺. A uma solução agitada deste produto (0,44 g, 0,855 mmol) em THF (10 ml) na temperatura ambiente sob nitrogênio foi adicionado tetróxido de ósmio 8,55 ml, 0,855 mmol, solução 0,1 M) e piridina (0,55 ml, 6,84 mmoles). A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi diluída com cloreto de metileno e lavada com solução de bicarbonato de sódio aquosa. A fase orgânica foi seca em sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada a vácuo a um sólido amarelo que foi purificado por cromatografia cintilante em gel de sílica para fornecer um sólido amarelo (0,33 g, 72 % de rendimento). MS (ESI): m/e 549 ($M + 1$)⁺. A uma suspensão agitada deste diol (83 mg, 0,151 mmol) em benzeno (8 ml) foi adicionado 1,1'-carbonildiimidazol (48,9 mg, 0,302 mmol). A mistura de reação foi aquecida no refluxo durante a noite depois resfriada até a temperatura ambiente. O solvente foi removido a vácuo para fornecer um sólido marrom claro que foi triturado com água e coletado por filtração. O sólido foi purificado por cromatografia em TLC preparativa em gel de sílica usando 5 % de metanol/clorofórmio para fornecer um sólido marrom claro (25 % de rendimento), ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 2,73 (m, 2H), 3,25 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,85 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,64 (t, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,94 (t, 1H), 6,11 (t, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,15 (d, 3H), 7,63 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), MS (ESI): m/e 575 ($M + 1$)⁺, 597 ($M + Na$)⁺.

Exemplo 32. A uma suspensão agitada de cloreto de alumínio (0,23 g, 1,76 mmol) em 1,2-dicloroetano (5 ml) na temperatura ambiente sob nitrogênio foi adicionado 3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona (0,19 g, 1,76

mmol) em 1,2-dicloroetano (3 ml). A mistura gradualmente tornou-se homogênea e uma suspensão de I-4 (0,25 g, 0,705 mmol) em 1,2-dicloroetano (3 ml) foi adicionada. A mistura de reação foi aquecida a 60°C durante a noite. O agente acilante adicional (2 equivalentes) foi preparado e adicionado à mistura de reação. A mistura continuou a ser aquecida a 60°C durante uma hora adicional. A mistura foi vertida em gelo e HCl concentrado foi adicionado. O precipitado resultante foi coletado por filtração e purificado por cromatografia em TLC preparativa em gel de sílica usando 10 % de metanol/clorofórmio para fornecer um sólido marrom claro amarelado (70 % de rendimento), ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,24 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,86 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,86 (q, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 12,02 (s, 1H); MS (ESI): m/e 467 (M + 1)⁺, 489 (M + Na)⁺.

Os Exemplos 33 a 36 foram preparados usando o método geral do Exemplo 32.

Exemplo 33. MS (ESI): m/e 467 (M + 1)⁺

Exemplo 34. MS (ESI): m/e 407 (M + 1)⁺

Exemplo 35. MS (ESI): m/e 479 (M + 1)⁺

Exemplo 36. MS (ESI): m/e 505 (M + 1)⁺

Exemplo 37. Este composto foi preparado por redução de boroidreto de sódio do Exemplo 36. MS (ESI) m/e 439 (M + 1)⁺.

Exemplo 38. Este composto foi preparado tratando-se o Exemplo 37 com TFA e trietilsilano em CH₂Cl₂. MS (ESI) m/e 423 (M + 1)⁺.

Exemplo 39: O intermediário de bromo I-9 (68 mg, 0,139 mmol), tributilestanil dioxeno (104 mg, 0,277 mmol), e dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (5 mg) foram combinados em 2 ml de N,N-dimetilformamida anidro e aquecidos a 80°C durante 16 h. A mistura foi concentrada em 700 mg de sílica e aplicada a um leito de sílica. A cromatografia líquida de pressão média utilizando um gradiente de 1 a 3 % de

metanol:diclorometano forneceu 47 mg de um sólido amarelo. RMN (DMSO- d_6) δ 9,55 (d, 1H), 8,6 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,6 - 7,75 (m, 3H), 7,3 - 7,45 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 5,0 (s, 2H), 4,75 (t, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,3 (br s, 2H), 4,15 (m, 4H), 2,15 (m, 2H), 2,05 (s, 3H). MS (ES⁺): 495 (M + 1).

- 5 Exemplo 40: Aproximadamente 40 mg do Exemplo 39 foram agitados durante três horas e depois aquecidos ao refluxo durante duas horas com 40 mg de carbonato de potássio em 50 ml de metanol:água (25:1). A solução foi concentrada a aproximadamente 5 ml, 10 ml de água foram adicionados e a solução foi resfriada a 0°C e o produto coletado por filtração.
- 10 O sólido branco amarelado foi lavado com água e seco a vácuo para fornecer 28 mg do produto. RMN (DMSO- d_6) δ 9,55 (d, 1H), 8,6 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,6 - 7,75 (m, 3H), 7,35 - 7,5 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 5,0 (s, 2H), 4,8 (br s, 2H), 4,6 (s, 2H), 4,35 (br s, 2H), 4,17 (br s, 2H), 3,53 (br s, 2H), 2,0 (m, 2H).

- Exemplo 41. Em um tubo de reação selado, o intermediário de
- 15 bromo I-10 (50 mg, 0,109 mmol) em DMF (1 ml) foi adicionado cloreto de bis(trifenilfosfino)paládio(II) (4 mg, 0,005 mmol, 5 % em mol) e 2-(tributilestanil)-5,6-diidro-[1,4]-dioxina (82 mg, 0,218 mmol) e aquecido a 90°C durante a noite. O DMF foi removido na pressão reduzida e o resíduo dissolvido em acetato de etila, lavado com bicarbonato de sódio, salmoura, e
- 20 depois seco em sulfato de magnésio. O agente de secagem foi removido por filtração e o solvente evaporado. O produto foi purificado por cromatografia em gel de sílica usando acetato de etila/hexanos (70 % aumentando para 100 % de acetato de etila). As frações contendo o produto foram concentradas e o sólido obtido foi seco a 80°C durante 12 horas. MS m/e 467 (m+1)⁺.

- 25 Exemplo 42. Este composto foi preparado do mesmo modo como o Exemplo 41 usando o intermediário de bromo I-11. ¹H RMN (DMSO- d_6) 11,90 (1H, s), 9,22 (1H, d), 8,41 (1H, s), 7,92 (1H, m), 7,53 (2H, s), 7,28 (1H, s), 6,98 (2H, m), 4,92 (2H, s), 4,30 (2H, m), 4,10 (4H, m), 3,89 (3H, s). MS m/e 425 (m+1)⁺.

Exemplo 43. Ao intermediário I-12 (100 mg) em DMF (1 ml) foi adicionado hidróxido de paládio (5 mg) e uma gota de HCl concentrado. A mistura de reação foi hidrogenada em um aparelho Parr a 50 psi (345 kPa) durante 5 horas. O catalisador foi removido por filtração e o solvente concentrado a vácuo. O sólido obtido foi triturado com éter, coletado e seco. MS m/e 496 (M + 1)⁺.

Exemplo 44. Este composto foi preparado em uma maneira similar como o Exemplo 40 usando o intermediário I-9 e ácido 1,2,5,6-tetraidropiridino-4-borônico. MS m/e 450 (M + 1)⁺.

Exemplo 45. Este composto foi preparado a partir do Exemplo 44 por hidrogenação em paládio em carbono. MS m/e 452 (M + 1)⁺.

Os Exemplos 46 a 48 foram preparados a partir do Exemplo 45 pelo tratamento com o eletrófilo apropriado.

Exemplo 46. MS m/e 452 (M + 1)⁺.

Exemplo 47. MS m/e 530 (M + 1)⁺.

Exemplo 48. MS m/e 559 (M + 1)⁺.

Exemplo 49.

Etapa A: A uma suspensão bem agitada do intermediário I-13 (4,4 g, 11,9 mmoles) em uma mistura de 1-metil-2-pirrolidinona (51 ml) e cloreto de metileno (51 ml) foram adicionados seqüencialmente trietilamina (2,99 g, 29,6 mmoles), uma quantidade catalítica de 4-(dimetilamino)piridina (0,2 g) e anidrido acético (3,04 g, 29,8 mmoles) na temperatura ambiente. Depois de 16 horas na temperatura ambiente, a reação foi extinta com água (150 ml) e o cloreto de metileno foi removido sob vácuo. O sólido foi filtrado, lavado com água e seco para fornecer o produto (4,5 g, 90 % de rendimento). ¹H RMN, (DMSO-d₆) δ: 2,01 (s, 3H), 2,06 - 2,18 (m, 2H), 4,06 - 4,16 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,75 - 4,87 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 7,27 - 7,78 (m, 6H), 8,00 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,51 (d, 2H).

Etapa B: A uma suspensão bem agitada do produto da etapa A

(0,5 g, 1,21 mmol) e éter 1,1-diclorometil metílico (1,39 g, 12,19 mmoles) em uma mistura de cloreto de metileno (42 ml) e tolueno (5 ml) foi adicionado cloreto de estanho(IV) (2,37 g, 9,11 mmoles), (1 M de solução em cloreto de metileno) na temperatura ambiente. A reação foi agitada ainda na temperatura ambiente durante 4 h e a 50°C durante 45 min., depois extinguiu-se a reação na temperatura ambiente com 2 N de HCl aquoso (25 ml). O cloreto de metileno foi removido sob vácuo e a camada aquosa foi triturada com metiléter t-butilmetílico (30 ml) na temperatura ambiente durante 14 h. O sólido foi filtrado, lavado com água e metiléter t-butilmetílico depois seco para se obter o produto bruto, que foi triturado com metiléter t-butilmetílico (20 ml) para fornecer o produto, (0,43 g, 81 % de rendimento), ¹H RMN, (DMSO-d₆) δ: 2,00 (s, 3H), 2,15 - 2,27 (m, 2H), 4,10 - 4,16 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,76 - 4,90 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 7,33 - 7,45 (m, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 9,51 (d, 1H), 10,11 (s, 1H); MS: m/e 439 (M + 1).

Etapa C: Uma mistura do produto da etapa B (0,7 g, 1,6 mmol), N-metilhidroxilamina. HCl (1,06 g, 12,7 mmol), e carbonato de sódio (1,18 g, 11,1 mmoles) em 1-metil-2-pirrolidinona (13 ml) foi aquecida a 80°C durante 18 h. A reação foi extinta com água (80 ml) na temperatura ambiente e o sólido foi filtrado, lavado com água e seco para se obter o produto (0,68 g, 91 % de rendimento). ¹H RMN, (DMSO-d₆) δ: 2,01 (s, 3H), 2,18 - 2,50 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,10 - 4,13 (m, 2H), 4,53 (s, 2H) 4,78 - 4,79 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 7,39 - 7,44 (m, 2H), 7,66 - 7,68 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,50 - 9,52 (d, 1H); MS m/e 468 (M + 1).

Etapa D: Uma mistura do produto da etapa C (0,1 g, 0,21 mmol) e acetato de alila (4 ml) em 1-metil-2-pirrolidinona (1,5 ml) foi aquecida a 100°C durante 20 h e o acetato de alila foi removido sob vácuo. A reação foi extinta com água (74 ml) e o sólido foi filtrado, lavado com água,

depois seco para fornecer o produto bruto, que foi triturado com uma mistura de tetraidrofurano (1 ml) e éter dietílico (20 ml) para fornecer o Exemplo 49 (0,08 g, 66 % de rendimento); MS m/e 568 (M + 1).

Exemplo 50: A uma solução bem agitada do Exemplo 49 (0,195 g, 0,34 mmol) em tetraidrofurano (1 ml) foi adicionada amônia metanólica (25 ml) depois aquecida a 80°C durante 14 h. A reação foi concentrada a ~ 2 ml e éter etílico foi adicionado lentamente. O sólido foi filtrado, lavado com éter dietílico e seco para fornecer o Exemplo 50 (89 mg, 53 % de rendimento); MS m/e 484 (M + 1).

Exemplo 51: Uma mistura do produto da etapa C, Exemplo 49 (0,171 g, 0,364 mmol) e acrilonitrila (5 ml) em 1-metil-2-pirrolidinona (1 ml) foi aquecida a 100°C durante 14 h. A acrilonitrila foi removida sob vácuo e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica para se obter o produto requerido (0,150 g, 79 % de rendimento). O produto foi colocado em suspensão em tetraidrofurano (2 ml) e tratado com amônia metanólica (15 ml) depois aquecida a 70°C durante 24 horas. O metanol foi removido sob vácuo e o material bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica para se obter o produto (25 mg, 18 % de rendimento). MS: m/e 479 (M + 1).

Procedimento geral para os Exemplos 52 a 53.

Uma mistura do intermediário de fenol I-14 (0,05 mmol), isocianato (0,05 mmol), hidrogênio carbonato de cézio (0,5 mg) e tetraidrofurano (0,5 ml) foi agitada na temperatura ambiente durante 1 dia. O solvente foi evaporado e o resíduo agitado durante 8 horas com acetato de etila e 3 N de HCl. O acetato de etila foi removido por evaporação e a solução aquosa foi decantada a partir do sólido. O resíduo foi triturado com metanol e o produto coletado.

Exemplo 52. (79 %) MS m/e 546 (M + 1); ¹H RMN (DMSO-d₆) 11,60 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,52 (d,

1H), 7,34 (m, H), 7,26 (m, H), 7,19 (m, H), 4,76 (s, 2H), 4,68 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,83 (t, 4H), 2,66 (t, 2H), 1,31 (d, 6H).

Exemplo 53. MS m/e 511 (M + 1); ¹H RMN (DMSO-d₆) 11,61 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,30 (t, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 5 7,50 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,69 (m, 1H), 4,28 (d, 2H), 4,18 (d, 1H), 3,00 (t, 2H), 2,82 (t, 2H), 1,31 (d, 6H).

Síntese do intermediário de amina I-15: A uma suspensão agitada do intermediário de bromo I-8 (2,44 g, 6,27 mmoles) em benzeno 10 (180 ml)/NMP (15 ml) foi adicionado ácido p-toluenossulfônico (1,19 g, 6,27 mmoles) e 4,4'-dimetoxibenzidrol (1,84 g, 7,5 mmoles). A mistura de reação foi aquecida ao refluxo durante 18 horas depois resfriada até a temperatura ambiente. O solvente de reação foi removido a vácuo. O sólido foi dissolvido em acetato de etila e lavado com bicarbonato de sódio, água e salmoura. A 15 fase orgânica foi seca em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada a vácuo para fornecer o produto (4,44 g). O produto (2,28 g, 3,7 mmoles) foi colocado em um tubo *schlenk* junto com diclorobis(trifenilfosfina) paládio (210 mg, 0,3 mmol), trietilamina (1 ml) e 2-metoxietanol (100 ml). Monóxido de carbono foi adicionado e o tubo foi selado e aquecido a 150°C. Depois de 4 h, 20 monóxido de carbono adicional foi adicionado e a mistura continuou a ser aquecida. Isto foi repetido mais uma vez. Depois de um tempo de reação total de 24 h, a mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada através de celite. O celite foi lavado com THF e o filtrado concentrado a vácuo. O sólido foi purificado por cromatografia cintilante em gel de sílica para 25 fornecer o produto.

Preparação do ácido: A uma solução agitada de éster (1 equiv.) na temperatura ambiente foi adicionado hidróxido de lítio (3 equiv.) em uma porção. A mistura de reação foi aquecida a 60°C durante 48 h. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com acetato de etila, e lavada

com 10 % de HCl e água. A fase orgânica foi seca em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada a vácuo ao produto. MS (ESI): m/e 687 (M + 1)⁺. A uma solução agitada de ácido (1 equiv.) em benzeno foi adicionado trietilamina (1,96 equiv.) seguido por difenilfosforil azida (2 equiv.). A
5 mistura de reação foi aquecida ao refluxo durante 3 h. A amina (2 ml) foi adicionada e a mistura resfriada até a temperatura ambiente. O solvente de reação foi removido a vácuo deixando um óleo. O material foi purificado pela cromatografia em placa preparativa em gel de sílica usando 5 % de metanol/clorofórmio para fornecer o I-16. A desbenzilação foi realizada
10 usando hidróxido de paládio em metanol com HCl concentrado catalítico sob 50 psi (345 kPa) de hidrogênio durante 48 a 96 h para fornecer o intermediário I-15.

Os Exemplos 54 a 58 foram preparados usando os intermediários I-15 ou I-16.

15 Exemplo 54. (71 % de rendimento) ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,2 - 1,35 (m, 5H), 1,57 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,86 (s, 2H), 2,82 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,84 (m, 5H), 4,64 (m, 2H), 4,73 (s, 2H), 6,06 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,32 (d, 2H).

20 Exemplo 55. (92 % de rendimento) ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 2,75 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,75 (s, 6H), 3,80 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,30 (d, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,78 (m, 2H), 6,26 (s, 1H), 3,39 (s, 1H), 6,49 (t, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,95 (d, 4H), 7,01 (m, 2H), 7,14 (d, 3H), 7,19 (d, 4H), 7,58 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,48 (s,
25 1H).

Exemplo 56. MS (ESI) m/e 630 (M + 1)⁺.

Exemplo 57. (52 % de rendimento) ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 2,75 (m, 2H), 3,74 (s, 6H), 3,29 (m, 2H), 3,82 (s, 5H), 3,84 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,83 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,96

(d, 4H), 7,01 (m, 2H), 7,15 (m, 4H), 7,22 (d, 4H), 7,32 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 10,1 (s, 1H).

Exemplo 58. sólido marrom claro acinzentado (51 % de rendimento), ^1H RMN (DMSO-d_6): 1,09 (t, 6H), 2,79 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,60 (m, 2H), 4,73 (s, 2H), 5,75 (s, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,89 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,32 (s, 1H); MS (ESI): m/e 500 ($\text{M} + 1$)⁺.

Exemplo 59. Uma mistura do intermediário I-17 (46,3 mg, 0,1 mmol), $\text{Pd}(\text{dibenzilidenoacetona})_2$ (2,87 mg, 0,005 mmol), $\text{P}(\text{t-Bu})_3$ (9,9 ul, 0,04 mmol), t-butóxido de sódio (14,4 mg, 0,15 mmol) e pirrolidina (13 ul, 0,15 mmol) em 2,0 ml de xileno foi submetida ao refluxo sob argônio durante 72 horas. A reação foi monitorada por HPLC. A reação foi diluída com CH_2Cl_2 , filtrada através de celite e lavada com CH_2Cl_2 . O solvente foi concentrado e o produto purificado por cromatografia cintilante usando 70 % de EtOAc em hexano para fornecer 7,5 mg (17 %) do éster etílico do ácido 6-ciano-8-fluoro-2-pirrolidin-1-il-12,13-diidro-11H-11-aza-indeno [2,1-a]fenantreno-5-carboxílico. MS: 452 m/e ($\text{M} - \text{H}$)⁻. Uma mistura de intermediário de éster cianídrico (6 mg, 0,013 mmol), Raney-Ni (20 mg) em 1,5 ml de DMF e 0,15 ml de MeOH foi hidrogenada sob 50 psi de H_2 em um aparelho Parr durante 1 semana na temperatura ambiente. A reação foi monitorada por HPLC. O catalisador foi removido por filtração e o solvente concentrado para fornecer 3,5 mg (66 %) do produto lactama. MS m/e 412 ($\text{M} + 1$)⁺.

Exemplo 60. Uma mistura do intermediário I-14 (16,5 mg, 0,041 mmol) e carbonato de cézio (88 mg, 1,1 eq) em 2,0 ml de CH_3CN foi adicionado brometo de ciclopentila (8,0 ul, 2,0 eq.) sob N_2 . Depois de agitada a 70°C durante 24 horas, a mistura foi diluída com CH_2Cl_2 e filtrada através de celite e concentrada. A purificação por placa de TLC preparativa com $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ forneceu o produto (4,0 mg, 23 %); MS: 467 m/e ($\text{M} + 1$)⁺.

Métodos gerais para a Síntese dos Exemplos 61 a 67.

Método A: A uma mistura de intermediário de hidróxi (0,2 mmol), iodeto de potássio (3,3 mg, 0,1 eq.), brometo de N-tetrabutilamônio (0,1 eq), hidróxido de cézio hidratado (3 eq) e 20 mg de peneiras 4Å em 2,0 ml de CH₃CN foi adicionado o brometo de alquila ou iodeto de alquila apropriados sob N₂. Depois que a mistura foi agitada a 50°C durante 14 a 72 horas, a mistura de reação foi diluída com CH₃CN e filtrada através de celite e concentrada. O resíduo foi diluído com CH₂Cl₂ e lavado com água e seco em sulfato de magnésio. A purificação por placa de TLC preparativa ou a cristalização com CH₂Cl₂/MeOH forneceram os produtos desejados.

Método B: A uma mistura do intermediário de hidróxi (0,2 mmol) e carbonato de cézio (3 eq) em 2,0 ml de CH₃CN foi adicionado o brometo ou iodeto de alquila apropriados sob N₂. Depois que a mistura foi agitada a 50 a 80°C durante 14 a 72 horas, a mistura foi diluída com CH₃CN, filtrada através de celite e concentrada. O resíduo foi diluído com CH₂Cl₂ e lavado com água e seco em sulfato de magnésio. A purificação por placa de TLC preparativa ou a cristalização com CH₂Cl₂/MeOH forneceram o produto desejado.

Método C: A uma mistura do intermediário de hidróxi (0,1 mmol), hidróxido de sódio (1,5 eq.) e brometo de N-tetrabutilamônio (0,1 eq) em 0,5 ml de CH₂Cl₂ e 0,5 ml de água foi adicionado ao brometo de alquila apropriado sob N₂. Depois que a mistura foi agitada na temperatura ambiente durante 14 a 72 horas, a mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi lavado com água e seco em sulfato de magnésio. A purificação por placa de TLC preparativa com CH₂Cl₂/MeOH ou a cristalização forneceram o produto desejado.

Exemplo 61. Método A; I-18 de fenol e brometo de ciclopentila; 14 h; TLC preparativa (10 % de MeOH em CH₂Cl₂); rendimento de 10 %; MS: m/e 453 m/e (M + 1)⁺.

Exemplo 62. Método A; I-18 de fenol e iodeto de cicloexila; 40 h; TLC preparativa (10 % de MeOH em CH₂Cl₂); rendimento de 10 %; MS: m/e 467 m/e (M + 1)⁺.

Exemplo 63. Método B; I-18 de fenol e 3-bromocicloexeno; 48 h a 80°C; TLC preparativa (10 % de MeOH em CH₂Cl₂); rendimento de 19 %; MS: m/e 487 m/e (M + Na)⁺.

Exemplo 64. Método A; I-18 de fenol e bromomalonato de dimetila; 48 h a 80°C; TLC preparativa (10 % de MeOH em CH₂Cl₂); rendimento de 18 %; MS: m/e 537 m/e (M + Na)⁺.

Exemplo 65. Método A; I-18 de fenol e 4-bromo-1,7-dietóxi-heptano; 24 h a 80°C; TLC preparativa (10 % de MeOH em CH₂Cl₂); rendimento de 3 %; MS: m/e 571 m/e (M + 1)⁺.

Exemplo 66 e Exemplo 67. Método A; I-19 de fenol e brometo de ciclopentila; 20 h a 50°C; TLC preparativa (10 % de MeOH em CH₂Cl₂); rendimento do Exemplo 66 (5 %); MS: 499 m/e (M + Na)⁺; Exemplo 67 (20 %); MS 431 m/e (M + Na)⁺.

Exemplo 68. A uma suspensão agitada de cloreto de alumínio (0,35 g, 0,0026 mol) em cloreto de metileno (8 ml) sob nitrogênio foi adicionado cloreto de 3-carbometoxipropionila (0,323 ml, 0,0026 mol). A mistura gradualmente tornou-se homogênea e uma suspensão do intermediário I-13 (0,32 g, 0,00087 mol) em 1,2-dicloroetano (4 ml) foi adicionado. A mistura foi aquecida ao refluxo durante a noite. O agente acilante adicional (1 equiv.) foi preparado e adicionado à mistura de reação. Depois de aquecer a um adicional de 3 h, a mistura foi resfriada até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi vertida em gelo, HCl concentrado foi adicionado junto com cloreto de metileno adicional. A mistura foi agitada durante 30 minutos depois extraída com cloreto de metileno, seca em sulfato de magnésio, e concentrada a vácuo para fornecer um sólido marrom claro (0,41 g, 78 % de rendimento). A uma solução agitada

do composto acima (100 mg, 0,167 mmol) em THF/H₂O (4 ml, 3:1) foi adicionado boroidreto de sódio (12,6 mg, 0,334 mmol) em uma porção. A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. O solvente de reação foi removido e água adicional foi adicionada ao frasco. O precipitado resultante foi coletado por filtração. Outra purificação foi realizada usando cromatografia em placa preparativa em gel de sílica usando 5 % de metanol/clorofórmio conforme o solvente em desenvolvimento produz um sólido branco (52 mg, 52 % de rendimento). MS (ESI): m/e 599 (M + 1)⁺. A uma solução agitada do produto anterior (25 mg, 0,0418 mmol) em THF (6 ml) sob nitrogênio foi adicionado hidreto de sódio (5 mg, 0,125 mmol) em uma porção. A mistura foi agitada a 0°C inicialmente depois foi aquecida até a temperatura ambiente. A mistura de reação amarela foi diluída com diclorometano e lavada com água. A camada orgânica foi seca em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada a vácuo a um sólido amarelo claro. O sólido foi purificado por cromatografia em placa preparativa desenvolvida em 5 % de metanol/clorofórmio (12,6 mg, 53 % de rendimento). ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,93 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,64 (s, 5H), 2,77 (m, 3H), 2,79 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 4,15 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,52 (m, 2H), 5,72 (m, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,49 (m, 4H), 7,62 (s, 1H), 9,43 (amplo s, 1H); MS (ESI): m/e 567 (M + 1)⁺.

Exemplo 69. A uma suspensão de cloreto de alumínio (0,17 g, 1,24 mmol) em 1,2-dicloroetano (5 ml) foi adicionado anidrido 2,2-dimetilsuccínico (0,16 g, 1,98 mmol). A mistura foi agitada durante 20 min e uma suspensão do intermediário I-4 (0,22 g, 9,88 mmoles) em 1,2-dicloroetano (4 ml) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 70°C em um banho de óleo durante a noite. O agente acilante adicional (2 equiv.) foi adicionado e a mistura continuou a ser aquecida durante 1 h. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e vertida em gelo. HCl concentrado (2 ml) foi adicionado e um precipitado formou-se. O sólido foi

coletado por filtração para fornecer um sólido marrom claro (0,25 g, 85 % de rendimento). MS (ESI): m/e 483 ($M + 1$)⁺. A uma solução agitada do produto anterior (183 mg, 0,38 mmol) em THF (2 ml)/metanol (1 ml) na temperatura ambiente sob nitrogênio foi adicionado trimetilsilildiazometano às gotas (0,5 ml). A mistura de reação tornou-se turva e evolução vigorosa de gás foi observada. A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante 1 h. O solvente de reação foi removido a vácuo deixando uma película amarela. A película foi triturada com cloreto de metileno/metanol e o sólido coletado por filtração. O sólido foi purificado por cromatografia em placa preparativa em gel de sílica para fornecer um sólido amarelo claro (180 mg, 96 % de rendimento). MS (ESI): m/e 497 ($M + 1$)⁺. A uma solução agitada do produto anterior (180 mg, 0,362 mmol) em THF (5 ml) sob nitrogênio foi adicionado boroidreto de lítio (1,45 ml, 1,45 mmol) às gotas. A mistura agitou-se na temperatura ambiente durante 4 h. A mistura foi resfriada e extinta com água. Evolução vigorosa de gás foi observada. Depois de agitar na temperatura ambiente durante 1 h, o solvente de reação foi removido a vácuo deixando um sólido branco que foi triturado com água. O sólido foi coletado por filtração e purificado por cromatografia em placa preparativa em gel de sílica usando 10 % de metanol/clorofórmio para fornecer um sólido marrom claro (90,3 mg, 53 % de rendimento). MS (ESI): m/e 471 ($M + 1$)⁺. A uma suspensão agitada do produto anterior (40 mg, 0,085 mmol) em cloreto de metileno (5 ml) na temperatura ambiente sob nitrogênio foi adicionado ácido trifluoroacético (6,5 μ l, 0,085 mmol) às gotas. A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante 4 h. O solvente de reação foi removido a vácuo deixando um sólido marrom claro-marrom que foi purificado por cromatografia em placa preparativa em gel de sílica usando 5 % de metanol/clorofórmio para fornecer um sólido marrom claro (28 mg, 74 % de rendimento). ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,19 (d, 6H), 1,73 (t, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 3,59 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,82 (s, 3H), 4,79 (s, 2H), 5,16 (m, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,89

(s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 11,56 (s, 1H); MS (ESI): m/e 453 (M + 1)⁺.

Exemplo 70. Este composto foi preparado usando o procedimento geral do Exemplo 68.

5 A uma solução agitada do intermediário de acila do Exemplo 69 (0,15 g, 0,31 mmol) em THF/H₂O (3:1, 8 ml) sob nitrogênio foi adicionado boroidreto de sódio (47 mg, 1,24 mmol) em uma porção. Um precipitado oleoso formou-se nas paredes do frasco. A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi resfriada a 0°C
10 em um banho de gelo e metanol foi adicionado lentamente para extinguir a reação. O solvente de reação foi removido a vácuo deixando um sólido branco que foi coletado por filtração e purificado por cromatografia em placa preparativa em gel de sílica usando 10 % de metanol/clorofórmio para fornecer o produto (25 mg, 17 % de rendimento). ¹H RMN (DMSO-d₆): δ
15 1,30 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 2,27 (t, 2H), 2,85 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,82 (s, 2H), 5,77 (m, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 11,69 (s, 1H); MS (ESI): m/e 467 (M + 1)⁺.

Exemplo 71. Este composto foi preparado usando o
20 procedimento geral do Exemplo 70.

O produto acilado foi preparado (70 mg, 0,141 mmol) e colocado em suspensão em THF/H₂O (8 ml, 3:1) e resfriado a 0°C. Boroidreto de sódio (16 mg, 0,423 mmol) foi adicionado à mistura de reação em uma porção. Evolução vigorosa de gás foi observada. A mistura foi aquecida até a
25 temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi extraída com acetato de etila, seca em sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada a vácuo a um sólido branco. O sólido foi purificado por cromatografia em placa preparativa em gel de sílica usando 5 % de metanol/clorofórmio para fornecer um sólido branco amarelado (12 mg, 18 % de rendimento). ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 2,37 (m,

2H), 2,64 - 2,80 (m, 4H), 2,84 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,71 (m, 2H), 4,82 (s, 2H), 5,71 (t, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 11,7 (s, 1H); MS (ESI): m/e 439 (M + 1)⁺.

5 Exemplo 72. Este composto foi preparado usando o procedimento geral para o Exemplo 70 usando anidrido 3,3-dimetil glutárico. MS (ESI): m/e 481 (M + 1)⁺.

Exemplo 73. Preparado pela reação do Exemplo 72 com iodeto de metila e carbonato de cézio em acetonitrila. MS (ESI): m/e 509 (M + 1)⁺.

10 Exemplo 74. Este composto foi preparado usando o procedimento geral para o Exemplo 70. MS (ESI): m/e 495 (M + 1)⁺.

Exemplo 75. Seguindo o procedimento para o Exemplo 9, etapa A, o produto acilado foi preparado (100 mg, 0,201 mmol) e colocado em suspensão em THF (4 ml) na temperatura ambiente sob nitrogênio.

15 Boroidreto de lítio (0,4 ml, 0,806 mmol, solução 2 M) foi adicionado às gotas à mistura de reação. Depois de agitar na temperatura ambiente durante 4 h, a mistura foi resfriada a 0°C em um banho de gelo e água foi adicionada lentamente às gotas para extinguir a reação. Evolução de gás foi observada e a mistura gradualmente tornou-se homogênea. O solvente de reação foi

20 removido a vácuo deixando um sólido branco que foi triturado com água e o precipitado resultante foi coletado por filtração para fornecer um sólido branco amarelado (86 mg, 97 % de rendimento). MS (ESI): m/e 443 (M + 1)⁺.

A uma suspensão agitada do diol previamente preparado (80 mg, 0,181 mmol) em 1,2 dicloroetano (4 ml) foi adicionado anidrido trifluoroacético

25 (25,5 µl, 0,181 mmol) às gotas. A mistura tornou-se homogênea e foi aquecida em um tubo selado a 70°C durante a noite. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e o solvente removido a vácuo deixando um sólido escuro. O sólido foi triturado com éter e coletado por filtração. O sólido foi purificado por cromatografia em placa preparativa em gel de sílica usando 5

% de metanol/clorofórmio para fornecer um sólido marrom claro (12 mg, 16 % de rendimento). ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 1,83 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,86 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,86 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,97 (t, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 11,56 (s, 1H); MS (ESI): m/e 425 ($\text{M} + 1$)⁺.

Exemplo 76. O composto foi preparado usando o mesmo método como o Exemplo 75 usando o intermediário I-13 e metil-5-cloro-5-oxovalerato. O produto foi isolado como um sólido branco amarelado (17,4 mg, 32 % de rendimento). ^1H RMN (DMSO-d_6): 4,76 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 7,35 - 7,45 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,68 (t, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,51 (d, 1H); MS (ESI): m/e 453 ($\text{M} + 1$)⁺.

Exemplo 77. O composto foi preparado usando o mesmo método como o Exemplo 75 usando o intermediário I-13 e cloreto de 3-carbometoxipropionila para fornecer um sólido branco amarelado (8,2 mg, 11 %). ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 2,01 (m, 4H), 2,41 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 4,08 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,75 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,98 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,50 (d, 1H); MS (ESI): m/e 439 ($\text{M} + 1$)⁺.

Exemplo 78. A uma suspensão agitada de cloreto de alumínio (0,57 g, 4,3 mmoles) em 1,2- dicloroetano (6 ml) foi adicionado cloreto de carbometoxipropionila (0,529 ml, 4,3 mmoles). A mistura de reação tornou-se homogênea e uma suspensão do intermediário I-40 (0,61 g, 1,72 mol) em 1,2- dicloroetano (4 ml) foi adicionada à mistura de reação. A mistura alaranjada heterogênea foi aquecida a 60°C em um banho de óleo durante a noite. A mistura foi vertida em gelo e HCl concentrado (2 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante 30 minutos depois o sólido resultante coletado por filtração e seco ao ar durante a noite. O sólido foi formado em pasta fluida em metanol/cloreto de metileno e coletado por

filtração para fornecer um sólido marrom claro (0,53g, 73 % de rendimento). MS(ESI): m/e 425(M + 1)⁺. A uma suspensão do produto acima (260 mg, 0,613 mmol) em THF (5 ml) sob nitrogênio foi adicionado boroidreto de lítio (1,23 ml, 2 M em THF) às gotas e evolução vigorosa de gás foi observada. Quando todo o material de partida foi consumido por HPLC, a mistura de reação foi resfriada a 0°C em um banho de gelo e água foi adicionada muito lentamente. Evolução vigorosa de gás foi observada. Depois que a evolução de gás diminuiu, a mistura de reação tornou-se homogênea. O solvente de reação foi removido a vácuo e água adicional foi adicionada. O precipitado foi coletado por filtração produzindo um sólido marrom claro (0,18 g, 75 % de rendimento). MS (ESI): m/e 399 (M + 1)⁺, 381 (M - H₂O)⁺. A uma suspensão do composto anterior (43 mg, 0,108 mmol) em cloreto de metileno (2,5 ml) em um tubo de vidro foi adicionado anidrido trifluoroacético (15,2 µl, 0,108 mmol). O tubo foi selado e aquecido a 80°C em um banho de óleo durante a noite. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente e o solvente removido a vácuo deixando um sólido cinza. O sólido foi triturado com éter, coletado por filtração e purificado por cromatografia em placa preparativa em gel de sílica desenvolvida com 5 % de metanol/clorofórmio para fornecer um sólido marrom claro (26 mg, 63 % de rendimento), ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,86 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 3,85 (dd, 1H), 4,08 (dd, 1H), 4,17 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 5,0 (m, 1H) 7,34 (m, 1H), 7,36 - 7,56 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 9,39 (d, 1H), 11,87 (s, 1H); MS (ESI): m/e 381 (M + 1)⁺.

Exemplo 79. O composto foi preparado usando o mesmo método como o Exemplo 78 com 4-cloro-4-oxobutirato de metila como o cloreto ácido. O produto foi isolado como um sólido marrom claro-amarelo (36 mg, 34 % de rendimento). ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,65 (m, 4H), 1,91 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 4,08 (d, 1H), 4,17 (s, 2H), 4,50 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 7,34 (t, 1H), 7,40 - 7,47 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,50 (s,

1H), 9,39 (d, 1H), 11,86 (s, 1H); MS (ESI): m/e 395 (M + 1)⁺.

Exemplo 80. A uma suspensão de cloreto de alumínio (0,27 g, 2,01 mmoles) em 1,2-dicloroetano (5 ml) na temperatura ambiente sob nitrogênio foi adicionado metil-5-cloro-5-oxovalerato (0,28 ml, 2,01 mmoles) às gotas. A suspensão gradualmente tornou-se homogênea e foi agitada durante 30 minutos. Uma suspensão do intermediário I-4 (0,31 g, 0,875 mmol) em 1,2-dicloroetano (3 ml) foi adicionada à mistura de reação e depois aquecida ao refluxo durante a noite. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e vertida em gelo. HCl concentrado (2 ml) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 30 min. O precipitado resultante foi coletado por filtração e seco a vácuo para fornecer um sólido alaranjado claro (37 g, 88 % de rendimento). MS (ESI): m/e 483 (M + 1)⁺. A uma suspensão agitada do produto anterior (240 mg, 0,498 mmol) em THF (8 ml) sob nitrogênio foi adicionado boroidreto de lítio (1,48 ml, 2,97 mmoles, sol. 2 M). Evolução de gás foi observada e a mistura agitada na temperatura ambiente durante 4 h. A mistura foi resfriada a 0°C e extinta cuidadosamente com água. Depois de agitar na temperatura ambiente durante 1 h, o solvente de reação foi removido a vácuo. O sólido resultante foi triturado com água e coletado por filtração para fornecer um sólido branco (0,21 g, 91 % de rendimento). MS (ESI): m/e 457 (M + 1)⁺. A uma suspensão agitada do produto anterior (77 mg, 0,168 mmol) em 1,2-dicloroetano (3 ml) a 0°C sob nitrogênio foi adicionado ácido trifluoroacético (23,9 µl, 0,169 mmol). A mistura de reação foi agitada a 0°C durante 1 h depois aquecida até a temperatura ambiente durante 5 h. O solvente de reação foi removido a vácuo deixando um sólido marrom claro que foi purificado por cromatografia em placa preparativa em gel de sílica usando 10 % de metanol/clorofórmio para fornecer um sólido marrom claro (46,7 mg, 63 % de rendimento). ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,59 - 1,67 (m, 4H), 1,91 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,60 (t, 1H), 4,07 (d, 1H), 4,48 (d, 1H), 4,79 (s, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,86

(s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 11,5 (s, 1H); MS (ESI): m/e 439 (M + 1)⁺.

Exemplo 81. A uma suspensão agitada de cloreto de alumínio (0,36 g, 2,69 mmoles) em 1,2-dicloroetano (10 ml) sob nitrogênio foi adicionado cloreto de 3-(carbometóxi)propionila (0,33 ml, 2,69 mmoles) às gotas. A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante 30 min. O intermediário I-41 (0,43 g, 1,08 mmol) foi adicionado e a mistura agitada na temperatura ambiente durante 1 h depois aquecida a 60°C durante a noite. O reagente acilante adicional (2 equiv.) foi adicionado e a mistura de reação continuou a agitar a 60°C durante a noite. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, vertida em gelo e HCl concentrado foi adicionado. A mistura foi agitada durante 1 h e o precipitado coletado por filtração sendo lavado várias vezes com água. O sólido foi purificado por cromatografia em placa preparativa em gel de sílica usando 5 % de metanol/clorofórmio para fornecer o produto (0,58 g, 85 % de rendimento). MS (ESI): m/e 627 (M + 1)⁺. A uma solução agitada do produto anterior (0,39 g, 0,622 mmol) em THF (10 ml) na temperatura ambiente sob nitrogênio foi adicionado boroidreto de lítio (4,9 ml, 4,98 mmoles, solução 1,0 M) às gotas. Evolução vigorosa de gás foi observada e um precipitado começou a se formar. A mistura de reação foi resfriada a 0°C e água foi cuidadosamente adicionada. A seguir da diminuição da evolução de gás, o solvente de reação foi removido a vácuo para fornecer um sólido branco. O sólido foi triturado com água e coletado por filtração para fornecer um sólido branco amarelado (0,23 g, 93 % de rendimento). MS (ESI): m/e 487 (M + 1)⁺. A uma suspensão do produto anterior (130 mg, 0,267 mmol) em 1,2- dicloroetano (4 ml) em um tubo de vidro foi adicionado ácido trifluoroacético (37,3 µl, 0,267 mmol) na temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada durante 30 min. na temperatura ambiente depois aquecida ao refluxo durante 1 h. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e o solvente removido a vácuo deixando um sólido branco acinzentado. O sólido foi purificado por cromatografia em placa preparativa

em gel de sílica usando 5 % de metanol/clorofórmio para fornecer um sólido branco amarelado (60,9 mg, 49 % de rendimento). ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 1,79 - 1,86 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 2,79 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,86 (m, 2H), 4,08 (q, 1H), 4,64 (t, 2H), 4,30 (s, 2H), 5,00 (t, 2H), 6,81 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,36 (s, 1H); MS (ESI): m/e 469 ($M + 1$) $^+$.

Exemplo 82. Este composto foi preparado pelo mesmo procedimento geral como o Exemplo 81 e metil-5-cloro-5-oxovalerato. O produto foi isolado como um sólido branco amarelado (85 mg, 80 % de rendimento). ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 1,59 - 1,66 (m, 4H), 1,91 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 3,60 (t, 1H), 3,82 (s, 5H), 4,08 (d, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,63 (t, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,98 (t, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,36 (s, 1H); MS (ESI): m/e 483 ($M + 1$) $^+$, 505 ($M + \text{Na}$) $^+$.

Exemplo 83. A uma suspensão agitada do Exemplo 80 (52 mg, 0,119 mmol) em acetonitrila (5 ml) na temperatura ambiente sob nitrogênio foi adicionado carbonato de cézio (193 mg, 0,593 mmol) seguido por brometo de etila (44,3 μl , 0,593 mmol). A mistura de reação foi aquecida em um tubo selado a 100°C durante 1 h. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com cloreto de metileno e lavada com água. A fase orgânica foi seca em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada a vácuo a uma película amarela. A película foi triturada com éter e o sólido coletado por filtração. O sólido foi purificado por cromatografia em placa preparativa em gel de sílica usando 10 % de metanol/clorofórmio para fornecer um sólido amarelo claro (25 mg, 45 % de rendimento). ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,38 (t, 3H), 1,53 - 1,77 (m, 4H), 1,91 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 3,38 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 4,08 (d, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 6,81 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,37 (s, 1H); MS (ESI): m/e 467 ($M + 1$) $^+$.

Exemplo 84 e Exemplo 85. Os enantiômeros do Exemplo 83 foram separados por HPLC quiral usando uma coluna AD Quiralpak 4,6 x 250 mm com uma taxa de fluxo de 0,5 ml/min com etanol como solvente. O Exemplo 84 eluído com um R_t de 19,1 minutos MS (ESI): m/e 467 ($M + 1$)⁺.
5 O Exemplo 85 eluído com um R_t de 24,7 minutos MS (ESI): m/e 467 ($M + 1$)⁺.

Exemplos 86 a 91 foram preparados usando o procedimento geral para o Exemplo 69 usando o anidrido cíclico apropriado.

Exemplo 86. MS (ESI): m/e 423 ($M + 1$)⁺.

10 Exemplo 87. MS (ESI): m/e 481 ($M + 1$)⁺.

Exemplo 88. MS (ESI): m/e 481 ($M + 1$)⁺.

Exemplo 89. MS (ESI): m/e 507 ($M + 1$)⁺.

Exemplo 90. MS (ESI): m/e 467 ($M + 1$)⁺.

Exemplo 91. MS (ESI): m/e 423 ($M + 1$)⁺.

15 Os Exemplos 92 a 99 foram preparados a partir do Exemplo 86 usando o método do Exemplo 83.

Exemplo 92. MS (ESI): m/e 451 ($M + 1$)⁺.

Exemplo 93. MS (ESI): m/e 465 ($M + 1$)⁺.

Exemplo 94. MS (ESI): m/e 437 ($M + 1$)⁺.

20 Exemplo 95. MS (ESI): m/e 493 ($M + 1$)⁺.

Exemplo 96. MS (ESI): m/e 463 ($M + 1$)⁺.

Exemplo 97. MS (ESI): m/e 507 ($M + 1$)⁺.

Exemplo 98. MS (ESI): m/e 479 ($M + 1$)⁺.

Exemplo 99. MS (ESI): m/e 522 ($M + 1$)⁺.

25 Os Exemplos 100 a 103 foram preparados a partir do intermediário I-4 e do anidrido cíclico apropriado usando o procedimento geral por exemplo 69.

Exemplo 100. MS (ESI): m/e 493 ($M + 1$)⁺.

Exemplo 101. MS (ESI): m/e 481 ($M + 1$)⁺.

Exemplo 102. MS (ESI): m/e 467 ($M + 1$)⁺.

Exemplo 103. MS (ESI): m/e 467 ($M + 1$)⁺.

Os Exemplos 104 a 123 foram preparados a partir do Exemplo 80 e do brometo ou iodeto apropriados usando o método para o Exemplo 83.

5 Exemplo 104. MS (ESI): m/e 495 ($M + 1$)⁺

Exemplo 105. MS (ESI): m/e 453 ($M + 1$)⁺

Exemplo 106. MS (ESI): m/e 509 ($M + 1$)⁺.

Exemplo 107. MS (ESI): m/e 523 ($M + 1$)⁺.

Exemplo 108. MS (ESI): m/e 495 ($M + 1$)⁺.

10 Exemplo 109. MS (ESI): m/e 509 ($M + 1$)⁺.

Exemplo 110. MS (ESI): m/e 479 ($M + 1$)⁺.

Exemplo 111. MS (ESI): m/e 611 ($M + 1$)⁺.

Exemplo 112. MS (ESI): m/e 581 ($M + 1$)⁺.

Exemplo 113. MS (ESI): m/e 497 ($M + 1$)⁺.

15 Exemplo 114. MS(ESI): m/e 538 ($M + 1$)⁺.

Exemplo 115. MS (ESI): m/e 552 ($M + 1$)⁺.

Exemplo 116. MS (ESI): m/e 665 ($M + 1$)⁺.

Exemplo 117. MS (ESI): m/e 507 ($M + 1$)⁺.

Exemplo 118. MS (ESI): m/e 506 ($M + 1$)⁺.

20 Exemplo 119. MS (ESI): m/e 481 ($M + 1$)⁺.

Exemplo 120. MS (ESI): m/e 495 ($M + 1$)⁺.

Exemplo 121. MS (ESI): m/e 483 ($M + 1$)⁺.

Exemplo 122. MS (ESI): m/e 493 ($M + 1$)⁺.

Exemplo 123. MS (ESI): m/e 507 ($M + 1$)⁺.

25 Os Exemplos 124 a 133 foram preparados reagindo-se o Exemplo 103 com o brometo ou iodeto apropriados usando o método do Exemplo 80.

Exemplo 124. MS (ESI): m/e 639 ($M + 1$)⁺

Exemplo 125. MS (ESI): m/e 525 ($M + 1$)⁺.

Exemplo 126. MS (ESI): m/e 509 (M + 1)⁺.

Exemplo 127. MS (ESI): m/e 625 (M + 1)⁺.

Exemplo 128. MS (ESI): m/e 511 (M + 1)⁺.

Exemplo 129. MS (ESI): m/e 495 (M + 1)⁺.

5 Exemplo 130. MS (ESI): m/e 534 (M + 1)⁺.

Exemplo 131. MS (ESI): m/e 481 (M + 1)⁺.

Exemplo 132. MS (ESI): m/e 521 (M + 1)⁺.

Exemplo 133. MS (ESI): m/e 505 (M + 1)⁺.

10 Exemplo 134. O intermediário de fenol I-19 sob condições de Friedel Craft como descrito para o Exemplo 80 formou o aduto C-, O-bis-acilado que foi reduzido ao diol usando boroidreto de lítio em uma maneira similar como descrito no Exemplo 80. A uma suspensão agitada do intermediário de diol (1,19 g, 2,69 mmoles) em CH₂Cl₂ (40 ml) foi adicionado TFA (0,21 ml, 2,69 mmoles) sob nitrogênio. A mistura de reação
15 foi agitada durante 2 horas depois TFA adicional (2 equiv.) foi adicionado. O solvente de reação foi removido a vácuo deixando um sólido branco amarelado que foi triturado com éter e coletado por filtração, ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,59 - 1,69 (m, 4H), 1,87 - 1,91 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 4,07 (d, 1H), 4,48 (d, 1H), 4,78 (s, 2H), 6,63 (d, 1H), 6,70
20 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 11,51 (s, 1H).

Exemplo 135.

Etapa 1. Uma solução do intermediário de N-etila I-42 (510 mg, 1,24 mmol) em dicloroetano (DCE) (15 ml) foi adicionada às gotas a uma
25 solução pré formada de AlCl₃ (1,37 g, 10,31 mmoles) e metil-4- (cloroformil)butirato (1,42 ml, 10,31 mmoles) em DCE (10 ml) na temperatura ambiente. A reação foi deixada agitar durante a noite na temperatura ambiente e ¹H RMN de uma alíquota processada e extraída mostrou a conversão do produto. À solução em agitação foram lentamente adicionados 10 ml de HCl

2 N e a reação deixada agitar na temperatura ambiente durante 60 minutos. O sólido branco amarelado resultante foi coletado por filtração a vácuo e lavado com éter; 684 mg, 88 % de rendimento. MS (ESI): m/e 647 (M + Na)⁺.

Etapa 2. A uma solução a 0°C do produto da etapa 1 (684 mg, 1,24 mmol) em 20 ml de THF anidro foram adicionados às gotas 6,20 ml (12,36 mmoles) de uma solução 2,0 M de LiBH₄ em THF. A reação foi deixada agitar na temperatura ambiente durante 60 horas e HPLC de uma alíquota da reação mostrou a conversão do produto. A reação foi evaporada à secura e o sólido branco resultante triturado em água e coletado por filtração a vácuo e seco ao ar; 540 mg, 93 % de rendimento. MS (ESI): m/e 477 (M + H)⁺.

Etapa 3. A uma solução a 0°C do produto da etapa 2 (530 mg, 1,13 mmol) em 10 ml de DCE anidro foram adicionados 87 µl de ácido trifluoroacético às gotas com uma seringa. A solução foi deixada aquecer até a temperatura ambiente durante a noite. Uma HPLC de uma alíquota da reação mostrou a conversão do produto. A reação foi evaporada à secura e o sólido resultante foi triturado com éter e coletado por filtração a vácuo; 611 mg, contêm os sais da sequência de reação, MS (ESI): m/e 475 (M + Na)⁺.

Procedimento de alquilação geral para os Exemplos 136 a 146:
A uma suspensão agitada do Exemplo 134 em acetonitrila (0,04 a 0,06 mM) sob nitrogênio foi adicionado o agente alquilante (3 a 5 equiv.) seguido por carbonato de cério (3 a 5 equiv.). A mistura foi aquecida a 50 a 80°C durante a noite. Quando completa, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e concentrada a vácuo a um sólido. O sólido foi triturado com água e coletado por filtração. Os produtos foram purificados por cromatografia cintilante em coluna em gel de sílica, placas de gel de sílica preparativas ou HPLC preparativa.

Exemplo 136. sólido branco (14,3 mg, 37 % de rendimento).
¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,30 (d, 6H), 1,60 - 1,67 (m, 4H), 1,87 - 1,90 (m, 2H),

2,90 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 4,07 (d, 1H), 4,48 (d, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 11,55 (s, 1H).

Exemplo 137. (6,52 mg, 14 % de rendimento). MS (ESI): m/e 509 (M + H)⁺.

Exemplo 138. (15,48 mg, 28 % de rendimento). MS (ESI): m/e 467 (M + H)⁺.

Exemplo 139. (15,90 mg, 2,7 % de rendimento). MS (ESI): m/e 509 (M + H)⁺.

Exemplo 140. (9,16 mg, 20 % de rendimento). MS (ESI): m/e 481 (M + H)⁺.

Exemplo 141. (20,8 mg, 17 % de rendimento). MS (ESI): m/e 493 (M + H)⁺.

Exemplo 142. (35 mg, 22 % de rendimento). ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,34 (m, 2H), 0,58 (m, 2H), 1,26 (m, 1H), 1,63 (m, 4H), 2,83 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 3,61 (m, 1H), 3,88 (d, 2H), 4,07 (d, 1H), 4,48 (d, 1H), 4,79 (s, 2H), 6,79 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,32 (s, 1H).

Exemplo 143. (27,17 mg, 41 % de rendimento). MS (ESI): m/e 581 (M + Na)⁺.

Exemplo 144. MS (ESI): m/e 492 (M + 1)⁺.

Exemplo 145. MS (ESI): m/e 505 (M + 1)⁺.

Exemplo 146. MS (ESI): m/e 465 (M + 1)⁺.

Exemplo 147. MS (ESI): m/e 506 (M + 1)⁺.

Exemplo 148. MS (ESI): m/e 587 (M + 1)⁺.

Usando o procedimento de alquilação geral descrito para os Exemplos 136 a 143, os Exemplos 149 a 158 foram preparados a partir do Exemplo 136.

Exemplo 149. (20,73 mg, 56 % de rendimento). MS (ESI) m/e

556 (M + Na)⁺.

Exemplo 150. (12,04 mg, 26 % de rendimento). MS (ESI) m/e

517 (M + Na)⁺.

Exemplo 151. (5,09 mg, 11 % de rendimento). MS (ESI) m/e

503 (M + Na)⁺.

Exemplo 152. (6,94 mg, 13,7 % de rendimento). MS (ESI) m/e

545 (M + Na)⁺.

Exemplo 153. (10,5 mg, 21 % de rendimento). MS (ESI) m/e

521 (M + H)⁺.

Exemplo 154. (19,1 mg, 11,7 % de rendimento). MS (ESI):
m/e 517 (M + Na)⁺.

Exemplo 155. MS (ESI): m/e 512 (M + 1)⁺.

Exemplo 156. MS (ESI): m/e 527 (M + 1)⁺.

Exemplo 157. MS (ESI): m/e 523 (M + 1)⁺.

Exemplo 158. MS (ESI): m/e 492 (M + 1)⁺.

Exemplo 159. Este composto foi preparado de acordo com o
procedimento para o Exemplo 158 onde o intermediário de fenol I-19 foi
acilado sob condições de Friedel Craft com 4-cloro-4-oxobutirato de metila e
reduzido com boroidreto de lítio. A uma suspensão agitada do diol
intermediário (0,39 g, 0,91 mmol) em cloreto de metileno (15 ml) sob
nitrogênio foi adicionado TFA (0,13 ml, 0,91 mmol) às gotas. A mistura de
reação foi agitada na temperatura ambiente durante 4 h. O solvente de reação
foi removido a vácuo deixando um sólido branco que foi triturado com éter e
coletado por filtração (0,32 g, 86 %). MS (ESI): m/e 441 (M + H)⁺, 463 (M +
Na)⁺.

Usando as condições de alquilação gerais descritas para os
Exemplos 136 a 143, os Exemplos 160 a 165 foram preparados a partir do
Exemplo 159.

Exemplo 160. (15,8 mg, 49 %). ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,84

(m, 1H), 2,01 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,85 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 4,79 (s, 2H), 4,98 (dd, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,37 (s, 1H).

5 Exemplo 161. (24,3 mg, 32 %). ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 1,35 - 1,4 (m, 6H), 1,83 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 2,81 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 4,10 (m, 3H), 4,61 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,98 (m, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,36 (s, 1H).

10 Exemplo 162. (14,6 mg, 21 %). MS (ESI): m/e 467 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Exemplo 163. (26 mg, 32 %). MS (ESI): m/e 453 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Exemplo 164. Este composto foi preparado partindo do Exemplo 163 usando o procedimento geral para os Exemplos 148 a 155 (9,77 mg, 20 %). MS (ESI) m/e 517 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$.

15 Exemplo 165. Este composto foi preparado pela alquilação do Exemplo 163 para fornecer um sólido amarelo (17,8 mg, 89 %). MS (ESI): m/e 481 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

20 Exemplo 166. Este composto foi preparado na etapa 3 no Exemplo 100. O cetoéster em THF sob nitrogênio foi reduzido ao diol usando boroidreto de lítio para fornecer um sólido que foi coletado, purificado por cromatografia em placa preparativa em gel de sílica usando 10 % de metanol/clorofórmio para fornecer um sólido marrom claro. MS (ESI): m/e 511 ($\text{M} + 1$) $^+$.

25 Exemplo 167. O intermediário de ceto-ácido do Exemplo 86 (0,3 g, 0,543 mmol) em DMF (3,5 ml) foi adicionado HOBt-NH₂ (0,413 g, 2,717 mmoles), e EDCI (0,521 g, 2,727 mmoles). A mistura originada foi agitada na temperatura ambiente durante 5 h e extinta com água a 5°C e o precipitado foi agitado ainda na temperatura ambiente durante 40 minutos depois filtrado, lavado com água e seco para se obter o intermediário de

amida (0,28 g, 93 % de rendimento, 85 % de pureza); MS m/e 552 (M + 1), 574 (M + Na).

Este intermediário (0,13 g, 0,235 mmol) em tetraidrofurano (5 ml) foi adicionado boroidreto de lítio (0,092 g, 4,2 mmoles) a 5°C depois agitado na temperatura ambiente durante 2 h e extinto com água a 0°C. A camada aquosa foi extraída com uma mistura de tetraidrofurano e acetato de etila (razão de 1:1) e os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos e concentrados para se obter o produto bruto. O produto bruto foi triturado com uma mistura de tetraidrofurano e acetato de etila na temperatura ambiente durante 1 h, filtrado, lavado com éter e seco para fornecer a hidróxi-amida (0,09 g, 75 % de rendimento, 79 % de pureza); MS m/e 534 (M + 1), 494 (M - 18). À amida em cloreto de metileno (25 ml) foi adicionado ácido trifluoroacético (8 gotas). A mistura originada foi agitada na temperatura ambiente durante 2,5 h depois diluída com acetato de etila e concentrada sob vácuo para fornecer o produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (0,0074 g, 14 % de rendimento); MS m/e 494 (M + 1).

Exemplo 168. Ao intermediário de éster ceto-metílico preparado usando o método do Exemplo 78 (0,026 g, 0,057 mmol) em NMP foi adicionado hidrato de hidrazina (20 gotas). A solução clara originada foi aquecida a 100°C durante 4 horas e extinta com água e o sólido foi filtrado, lavado com água e seco, (14 mg, 58 % de rendimento); MS m/e 435 (M + 1), 457 (M + Na).

Exemplo 169. Uma mistura do intermediário I-27 (1 eq) e cloridreto de metoxilamina (4 eq) em uma mistura de 1-metil-2-pirrolidinona e álcool etílico foi submetido ao refluxo durante 2 h. O álcool etílico foi removido sob vácuo e a mistura de reação foi extinta com água e o sólido originado foi filtrado, lavado com água e seco para fornecer o produto. MS m/e 440 (M + 1).

Exemplo 170. Um frasco seco contendo I-22 (100 mg, 0,20 mmol), Cs_2CO_3 (91 mg, 0,25 mmol), p-anisidina (117 mg, 0,95 mmol), *rac*-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila (20 mg, 0,09 mmol), e $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (13 mg, 0,06 mmol) foi desgaseificado três vezes. Os xilenos secos (5 ml) foram adicionados e a mistura foi novamente desgaseificada três vezes. Depois de aquecer a 125°C durante 20 h, a solução preta foi resfriada e o solvente removido a vácuo. Cloreto de metileno (10 ml) foi adicionado, a mistura filtrada através de Celite, e a substância líquida precursora foi submetida à cromatografia em gel de sílica (5 % de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$). O intermediário produzido (22 mg) e níquel de Raney (50 mg) foram hidrogenados em 5 ml de DMF/MeOH 9:1 na temperatura ambiente sob 50 psi de pressão de hidrogênio durante 4 dias, filtrados através de Celite, e concentrados a vácuo. O sólido marrom resultante foi triturado com MeOH para produzir 9 mg (9 %) como um pó marrom claro: $\text{pf} > 300^\circ\text{C}$; ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 1,37 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H), 2,81 (t, $J = 5,8$ Hz, 2 H), 3,27 (t, $J = 5,8$ Hz, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 4,56 (q, $J = 6,8$ Hz, 2 H), 4,70 (s, 2 H), 6,80 (dd, $J = 2,6, 8,7$ Hz, 1 H), 6,86 (d, $J = 9,1$ Hz, 2 H), 6,90 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 7,1 (d, $J = 9,1$ Hz, 2 H), 7,21 (dd, $J = 2,0, 8,7$ Hz, 1 H), 7,52 (d, $J = 2,0$ Hz 1 H), 7,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,89 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H); MS (m/e) 504 (M^+).

Exemplo 171. Um frasco seco contendo I-22 (75 mg, 0,15 mmol), Cs_2CO_3 (68 mg, 0,19 mmol), 2,5-dimetoxianilina (100 mg, 0,71 mmol), *rac*-2,2'-bis (difenilfosfino)-1,1'-binaftila (15 mg, 0,07 mmol), e $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mg, 0,04 mmol) foi desgaseificado três vezes. Os xilenos secos (5 ml) foram adicionados e a mistura foi novamente desgaseificada três vezes. Depois de aquecer a 125°C durante 20 h, a solução preta foi resfriada e o solvente removido a vácuo. Cloreto de metileno (10 ml) foi adicionado, a mistura filtrada através de Celite, e a substância líquida precursora foi submetida à cromatografia em gel de sílica (5 % de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$). O

intermediário produzido (22 mg) e níquel de Raney (50 mg) foram hidrogenados em 5 ml de DMF/MeOH 9:1 na temperatura ambiente sob 50 psi de pressão de hidrogênio durante 4 dias, filtrados através de Celite, e concentrados a vácuo. O sólido marrom resultante foi triturado com MeOH para produzir 6 mg (8 %) como um pó marrom claro: pf > 300°C; ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 1,39 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 2,81 (t, J = 6,7 Hz, 2 H), 3,27 (t, J = 6,7 Hz, 2 H), 3,63 (s, 3 H), 3,82 (s, 6 H), 4,57 (q, J = 6,5 Hz, 2 H), 4,71 (s, 2 H), 6,30 (dd, J = 2,9, 8,7 Hz, 1 H), 6,72 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 6,81 (dd, J = 2,7, 8,7 Hz, 1 H), 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,90 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,40 (dd, J = 2,1, 8,7 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,90 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 8,31 (s, 1 H); MS (m/e) 534 (M⁺).

Exemplo 172. Este composto foi preparado pelo método geral para o Exemplo 80 exceto usando nitrometano e cloreto de metileno como um solvente na etapa 1 e partindo do intermediário de diidroindazol I-20 e metil-5-cloro-5-oxovalerato. MS (ESI): m/e 413 (M + 1)⁺.

Exemplo 173. Este composto foi preparado pelo método geral para o Exemplo 75 partindo do intermediário I-20. MS (ESI): m/e 399 (M + 1)⁺.

Exemplo 174. Este composto foi preparado pelo método geral para o Exemplo 100 partindo do intermediário I-20. MS (ESI): m/e 467 (M + 1)⁺.

Exemplo 175. Este composto foi preparado pelo método geral para o Exemplo 91 e Exemplo 102 partindo do intermediário I-20. MS (ESI): m/e 441 (M + 1)⁺.

Exemplo 176. Este composto foi preparado pelo método geral para o Exemplo 103 e Exemplo 86 partindo do intermediário I-20. MS (ESI): m/e 441 (M + 1)⁺.

Exemplo 177. Este composto foi preparado a partir do Exemplo 175 e iodeto de metila pelo método geral para o Exemplo 83. MS

(ESI): m/e 469 (M + 1)⁺.

Exemplo 178. Este composto foi preparado a partir do Exemplo 175 e bromobutironitrila pelo método geral para o Exemplo 83. MS (ESI): m/e 508 (M + 1)⁺.

5 Os Exemplos 179 a 242 foram preparados a partir do Exemplo 172 e o brometo ou iodeto apropriados pelo método geral descrito do Exemplo 83.

Exemplo 179. MS (ESI): m/e 455 (M + 1)⁺

Exemplo 180. MS (ESI): m/e 441 (M + 1)⁺.

10 Exemplo 181. MS (ESI): m/e 427 (M + 1)⁺.

Exemplo 182. MS (ESI): m/e 471 (M + 1)⁺.

Exemplo 183. MS (ESI): m/e 453 (M + 1)⁺.

Exemplo 184. MS (ESI): m/e 485 (M + 1)⁺.

Exemplo 185. MS (ESI): m/e 469 (M + 1)⁺.

• 15 Exemplo 186. MS (ESI): m/e 457 (M + 1)⁺.

Exemplo 187. MS (ESI): m/e 481 (M + 1)⁺.

Exemplo 188. MS (ESI): m/e 455 (M + 1)⁺.

Exemplo 189. MS (ESI): m/e 469 (M + 1)⁺.

Exemplo 190. MS (ESI): m/e 451 (M + 1)⁺.

20 Exemplo 191. MS (ESI): m/e 512 (M + 1)⁺.

Exemplo 192. MS (ESI): m/e 467 (M + 1)⁺.

Exemplo 193. MS (ESI): m/e 483 (M + 1)⁺.

Exemplo 194. MS (ESI): m/e 483 (M + 1)⁺.

Exemplo 195. MS (ESI): m/e 498 (M + 1)⁺.

25 Exemplo 320. MS (ESI): m/e 483 (M + 1)⁺.

Exemplo 196. MS (ESI): m/e 550 (M + 1)⁺.

Exemplo 197. MS (ESI): m/e 497 (M + 1)⁺.

Exemplo 198. MS (ESI): m/e 469 (M + 1)⁺.

Exemplo 199. MS (ESI): m/e 469 (M + 1)⁺.

Exemplo 200. MS (ESI): m/e 473 ($M + 1$)⁺.

Exemplo 201. MS (ESI): m/e 487 ($M + 1$)⁺.

Exemplo 202. MS (ESI): m/e 455 ($M + 1$)⁺.

Exemplo 203. MS (ESI): m/e 455 ($M + 1$)⁺.

5 Exemplo 204. MS (ESI): m/e 481 ($M + 1$)⁺.

Exemplo 205. MS (ESI): m/e 481 ($M + 1$)⁺.

Exemplo 206. MS (ESI): m/e 481 ($M + 1$)⁺.

Exemplo 207. MS (ESI): m/e 509 ($M + 1$)⁺.

Exemplo 208. MS (ESI): m/e 501 ($M + 1$)⁺.

10 Exemplo 210. MS (ESI): m/e 497 ($M + 1$)⁺.

Exemplo 211. MS (ESI): m/e 523 ($M + 1$)⁺.

Exemplo 212. MS (ESI): m/e 487 ($M + 1$)⁺.

Exemplo 213. MS (ESI): m/e 497 ($M + 1$)⁺.

Exemplo 214. MS (ESI): m/e 469 ($M + 1$)⁺.

15 Exemplo 215. MS (ESI): m/e 495 ($M + 1$)⁺.

Exemplo 216. MS (ESI): m/e 466 ($M + 1$)⁺.

Exemplo 217. MS (ESI): m/e 469 ($M + 1$)⁺.

Exemplo 218. MS (ESI): m/e 469 ($M + 1$)⁺.

20 Exemplo 209. Ao exemplo 172 (50 mg, 0,121 mmol) foi adicionado Ac₂O (2 ml), e a mistura de reação foi aquecida a 140°C durante 2 h. A solução foi resfriada até a temperatura ambiente, Et₂O foi adicionado, e o sólido amarelo foi coletado e seco (33 mg, 60 %): ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,75 (m, 9 H), 2,62 (s, 3 H), 2,88 (m, 2 H), 3,25 (m, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 5,17 (s, 2 H), 7,44 (d, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 11,72 (s, 1 H) ppm; MS (m/e) 455 (M⁺).

Exemplo 219. Este composto foi preparado a partir do Exemplo 176 e bromobutironitrila pelo método geral para o Exemplo 83. MS (ESI): m/e 508 ($M + 1$)⁺.

Exemplo 220. Este composto foi preparado a partir do

Exemplo 176 e iodeto de metila pelo método geral para o Exemplo 83. MS (ESI): m/e 469 ($M + 1$)⁺.

Os Exemplos 221 a 227 foram preparados a partir do Exemplo 176 usando o método descrito para o Exemplo 83.

5 Exemplo 221. MS (ESI) m/e 497 ($M + 1$).

Exemplo 222. MS (ESI): m/e 455 ($M + 1$)⁺.

Exemplo 223. MS (ESI): m/e 481 ($M + 1$)⁺.

Exemplo 224. MS (ESI): m/e 483 ($M + 1$)⁺.

Exemplo 225. MS (ESI): m/e 509 ($M + 1$)⁺.

10 Exemplo 226. MS (ESI): m/e 501 ($M + 1$)⁺.

Exemplo 227. MS (ESI): m/e 515 ($M + 1$)⁺.

Exemplo 228. Este composto foi preparado a partir do Exemplo 173 e iodeto de metila pelo método geral para o Exemplo 83. MS (ESI): m/e 427 ($M + 1$)⁺.

15 Exemplo 229. Este composto foi preparado a partir do Exemplo 174 e iodeto de propila pelo método geral para o Exemplo 86. MS (ESI): m/e 509 ($M + 1$)⁺.

Exemplo 230. Este composto foi preparado a partir do Exemplo 174 e iodeto de metila pelo método geral para o Exemplo 83. MS (ESI): m/e 495 ($M + 1$)⁺.

20 Exemplo 231. Este composto foi preparado a partir do Exemplo 174 e bromobutironitrila pelo método geral para o Exemplo 83. MS (ESI): m/e 534 ($M + 1$)⁺.

Exemplo 232. Este composto foi preparado a partir do intermediário de N-acil aldeído I-21 usando o procedimento geral descrito para os Exemplos 12 a 28. MS (ESI): m/e 485 ($M + 1$)⁺.

25 Exemplo 233. Este composto foi preparado a partir do Exemplo 232 usando o método de desacilação descrito. MS (ESI): m/e 443 ($M + 1$)⁺.

Exemplo 234. Este composto foi preparado usando o método geral descrito para o Exemplo 231. MS (ESI): m/e 513 (M + 1)⁺.

Exemplo 235. Este composto foi preparado a partir do Exemplo 234 usando o método descrito para o Exemplo 233. MS (ESI): m/e
5 471 (M + 1)⁺.

Procedimento geral para os Exemplos 236 a 244.

Uma mistura dos intermediários I-24 ou I-25 (1 eq) e cloridreto de hidroxilamina ou cloridreto de O-alkil hidroxilamina em uma mistura de 1-metil-2-pirrolidinona e álcool etílico foi submetida ao refluxo
10 durante 4 h. Álcool etílico foi removido sob vácuo depois extinto com água e o sólido originado foi filtrado, lavado com água e seco para se obter o produto.

Exemplo 236. MS m/e 400 (M + 1)

Exemplo 237. MS m/e 442 (M + 1)

15 Exemplo 238. MS m/e 453 (M + 1)

Exemplo 239. MS m/e 414 (M + 1)

Exemplo 240. MS m/e 442 (M + 1)

Exemplo 241. MS m/e 426 (M + 1)

Exemplo 242. MS m/e 426 (M + 1)

20 Exemplo 243. MS m/e 442 (M + 1)

Exemplo 244. MS m/e 428 (M + 1).

Exemplo 245. Uma mistura do intermediário I-24 (1 eq), metanossulfonil hidrazida (5 eq) e monidrato do ácido p-toluenossulfônico (1 eq) em uma mistura de 1-metil-2-pirrolidinona e benzeno foi submetida ao
25 refluxo usando um dispositivo de Dean-stark durante 2,5 h. A mistura de reação foi extinta com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada e extraída três vezes com uma mistura de acetato de etila e tetraidrofurano (razão de 1:1). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas e concentradas, e o produto bruto foi triturado com uma

mistura de tetraidrofurano, éter e hexano para produzir o produto. MS m/e 463 (M + 1)

Procedimento geral para os Exemplos 246 a 250.

Uma mistura do intermediário de metil cetona intermediário I-26 (1 eq) e cloridreto de O-alkil hidroxilamina (4 eq) em uma mistura de 1-metil-2-pirrolidinona e álcool etílico foi submetida ao refluxo durante 2 h. Carbonato de potássio (17 eq) foi adicionado na temperatura ambiente e aquecido a 65°C durante 1 h. O álcool etílico foi removido sob vácuo, a mistura de reação depois foi extinta com água e extraída três vezes com uma mistura de tetraidrofurano e acetato de etila (razão de 1:1). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos e concentrados para fornecer um produto bruto, que foi triturado com uma mistura de tetraidrofurano, éter e hexano para fornecer um produto puro.

Exemplo 246. MS m/e 470 (M + 1)

15 Exemplo 247. MS m/e 456 (M + 1)

Exemplo 248. MS m/e 484 (M + 1)

Exemplo 249. MS m/e 498 (M + 1)

Exemplo 250. MS m/e 509 (M + 1)

Exemplo 251. Este composto foi preparado a partir do intermediário de metil cetona I-25 usando o procedimento geral para os Exemplos 246 a 250. MS m/e 428 (M + 1)

Os Exemplos 252 a 286 foram preparados usando o intermediário de N-alkil cetona apropriado I-26 pelos métodos de síntese de oxima gerais descritos para os Exemplos 246 a 250.

25 Exemplo 252. MS m/e 442 (M + 1)

Exemplo 253. MS m/e 484 (M + 1)

Exemplo 254. MS m/e 470 (M + 1)

Exemplo 255. MS m/e 456 (M + 1)

Exemplo 256. Ao intermediário I-32 (25 mg, 0,07 mmol) em

nitrometano (5 ml) foi adicionado cloreto de 2-tiofeno carbonila (75 μ l, 0,7 mmol, 10 eq) seguido por cloreto de alumínio (94 mg, 0,7 mmol, 10 eq) adicionado em pequenas porções. A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. A reação depois foi concentrada, agitada com água e algumas gotas de HCl 1 N adicionadas. O produto foi coletado por filtração, dissolvido em cloreto de metileno/metanol e purificado pela TLC preparativa eluindo com 10 % de metanol/cloreto de metileno. A faixa desejada foi coletada, agitada com cloreto de metileno/metanol, filtrada, e concentrada. A amostra foi seca a 80°C sob vácuo durante a noite. MS m/e 495 (M + 1). O Exemplo 256 foi preparado a partir do intermediário de tienil cetona e HCl de hidroxilamina usando o procedimento geral descrito para os Exemplos 246 a 249. MS m/e 544 (M + 1)

- Exemplo 257. MS m/e 456 (M + 1)
- Exemplo 258. MS m/e 442 (M + 1)
- 15 Exemplo 259. MS m/e 456 (M + 1)
- Exemplo 260. MS m/e 470 (M + 1)
- Exemplo 261. MS m/e 484 (M + 1)
- Exemplo 262. MS m/e 498 (M + 1)
- Exemplo 263. MS m/e 428 (M + 1)
- 20 Exemplo 264. MS m/e 442 (M + 1)
- Exemplo 265. MS m/e 456 (M + 1)
- Exemplo 266. MS m/e 470 (M + 1)
- Exemplo 267. MS m/e 490 (M + 1)
- Exemplo 268. MS m/e 499 (M + 1)
- 25 Exemplo 269. MS m/e 470 (M + 1)
- Exemplo 270. MS m/e 484 (M + 1)
- Exemplo 271. MS m/e 414 (M + 1)
- Exemplo 272. MS m/e 428 (M + 1)
- Exemplo 273. MS m/e 456 (M + 1)

Exemplo 274. MS m/e 471 ($M + 1$)

Exemplo 275. MS m/e 499 ($M + 1$)

Exemplo 276. MS m/e 485 ($M + 1$)

Exemplo 277. MS m/e 546 ($M + 1$)

5 Exemplo 278. MS m/e 562 ($M + 1$)

Exemplo 279. MS m/e 511 ($M + 1$)

Exemplo 280. MS m/e 497 ($M + 1$)

Exemplo 281. MS m/e 539 ($M + 1$)

Exemplo 282. MS m/e 525 ($M + 1$)

10 Exemplo 283. MS m/e 567 ($M + 1$)

Exemplo 284. MS m/e 553 ($M + 1$)

Exemplo 285. MS m/e 595 ($M + 1$)

Exemplo 286. MS m/e 581 ($M + 1$)

15 Exemplo 287. Uma mistura do intermediário I-28-1 (98,2 mg, 0,2 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (13,4 mg, 0,06 mmol), BINAP (56 mg, 0,09 mmol), Cs_2CO_3 (91 mg, 0,28 mmol) e p-anisidina (118 mg, 0,96 mmol) em 5,0 ml de o-xileno foi submetida ao refluxo sob N_2 durante 18 h. A reação foi seguida por HPLC. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente e diluída com CH_2Cl_2 , filtrada através de celite e lavada com CH_2Cl_2 . A concentração e a
20 purificação por cromatografia cintilante com 5 % de MeOH em CH_2Cl_2 e a TLC preparativa forneceu 35 mg (33 %) do éster cianídrico 3-substituído. MS: 534 m/e ($M + \text{H}$)⁺. Uma mistura deste éster cianídrico 3-substituído (25 mg, 0,046 mmol), Ni de Raney (excesso) e 5,0 ml de DMF e 0,5 ml de MeOH foi hidrogenado sob 50 psi de H_2 em um aparelho Parr durante a noite na
25 temperatura ambiente. A reação foi monitorada por HPLC para a conclusão. O RaNi foi removido por filtração, o solvente concentrado e o produto purificado por cromatografia em sílica (5 % de MeOH em CH_2Cl_2) para fornecer 16,0 mg (71 %) do produto. MS: 492 m/e ($M + \text{H}$)⁺.

Exemplo 288. Este composto foi preparado pelo mesmo

procedimento geral como o Exemplo 287 com o intermediário I-28-1 (98,2 mg, 0,2 mmol), Pd(OAc)₂ (13,4 mg, 0,06 mmol), BINAP (56 mg, 0,09 mmol), Cs₂CO₃ (91 mg, 0,28 mmol) e N-metilanilina (104 µl, 0,96 mmol) em 5,0 ml de o-xileno. O éster cianídrico 3-substituído (60 mg, 58 %) foi obtido. MS: 518 m/e (M + H)⁺. A hidrogenação do éster cianídrico 3-substituído (50 mg, 0,097 mmol) como descrito para o Exemplo 287 forneceu 33 mg (72 %) do produto. MS: 476 m/e (M + H)⁺.

Exemplo 289. Este composto foi preparado pelo mesmo procedimento geral como o Exemplo 287 com o intermediário I-28-1 (98,2 mg, 0,2 mmol), Pd(OAc)₂ (13,4 mg, 0,06 mmol), BINAP (56 mg, 0,09 mmol), Cs₂CO₃ (91 mg, 0,28 mmol) e 2,5-dimetoxianilina (147 mg, 0,96 mmol) em 5,0 ml de o-xileno. O intermediário do éster cianídrico 3-substituído (45 mg, 40 %) foi obtido. MS: 564 m/e (M + H)⁺. A hidrogenação deste éster cianídrico 3-substituído (40,0 mg, 0,07 mmol) como descrito para o Exemplo 287 forneceu 31 mg (85 %) do produto. MS: 522 m/e (M + H)⁺.

Os Exemplos 290 a 306 foram preparados usando procedimentos gerais descritos para os Exemplos 287 a 289 partindo com o intermediário de éster cianídrico I-28 e com a anilina apropriada.

Exemplo 290. MS m/e 492 (M + 1)
Exemplo 291. MS m/e 522 (M + 1)
Exemplo 292. MS m/e 522 (M + 1)
Exemplo 293. MS m/e 492 (M + 1)
Exemplo 294. MS m/e 492 (M + 1)
Exemplo 295. MS m/e 521 (M + 1)
Exemplo 296. MS m/e 520 (M + 1)
Exemplo 297. MS m/e 560 (M + 1)
Exemplo 298. MS m/e 522 (M + 1)
Exemplo 299. MS m/e 548 (M + 1)
Exemplo 300. MS m/e 522 (M + 1)

Exemplo 301. MS m/e 506 ($M + 1$)

Exemplo 302. MS m/e 480 ($M + 1$)

Exemplo 303. MS m/e 492 ($M + 1$)

Exemplo 304. MS m/e 506 ($M + 1$)

5 Exemplo 305. MS m/e 506 ($M + 1$)

Exemplo 306. MS m/e 546 ($M + 1$)

Exemplo 307. Este composto foi preparado usando o intermediário de éster N-propil cianídrico I-28-2 e butirolactama usando o procedimento de ligação e de ciclização redutiva descrito para os Exemplos
10 287 a 289. MS m/e 454 ($M + 1$)

Exemplo 308. Este composto foi preparado usando o intermediário de éster N-iso-butil cianídrico I-28-4 e 2-oxo-3,4,5-triidroimidazol usando o procedimento de ligação e de ciclização redutiva descrito para os Exemplos 287 a 289. MS m/e 469 ($M + 1$).

15 Síntese do intermediário I-29-1.

Etapa 1: A 1 g (2,7 mmoles) do intermediário I-30 em 130 ml de acetona foram adicionados 3,7 ml de NaOH 10 N, seguido por 1,22 ml (12,2 mmoles) de 2-iodopropano. A reação foi aquecida ao refluxo durante 48 horas depois concentrada. Água foi adicionada e o produto extraído com cloreto de metileno e lavado com salmoura. A camada orgânica foi seca em
20 sulfato de sódio, filtrada, concentrada, e seca sob vácuo a 80°C para fornecer 830 mg (75 % de rendimento) do produto de N-isopropila; MS m/e 413 ($M + H$).

Etapa 2: A 1,32 g (3,2 mmoles) do intermediário da etapa 1 em
25 15 ml de AcOH foi adicionado 409 μ l (6,41 mmoles, 2 eq) de HNO_3 a 70 % às gotas na temperatura ambiente. A reação foi aquecida a 80°C durante 2 horas e deixada repousar na temperatura ambiente durante a noite. O sólido foi coletado por filtração, lavado com água e éter, e seco sob vácuo a 80°C para fornecer 1,1 g (77 % de rendimento) do intermediário de nitro; MS m/e

458 (M + H).

Etapa 3: A 1,1 g (2,47 mmoles) do intermediário de nitro da etapa 3 em 40 ml de DMF/13 ml de MeOH foram adicionadas algumas pontas de espátula de RaNi sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi agitada a 50 psi em um Aparelho Parr durante 48 horas. A solução foi filtrada através de celite, concentrada sob vácuo, colocada em suspensão e agitada com éter durante a noite para fornecer 800 mg do intermediário I-29-1 como um sólido branco amarelado (86 % de rendimento); MS m/e 386 (M + H).

Exemplo 309. A 20 mg (0,52 mmol) do intermediário I-29-1 em 1 ml de n-butanol foram adicionados 7 mg (0,6) de 2-cloropirimidina, e a reação foi aquecida ao refluxo durante a noite. A mistura de reação depois foi concentrada, agitada com água, filtrada, e eluída em uma placa de TLC preparativa em gel de sílica usando 9 % de MeOH/CH₂Cl₂. O produto foi coletado, agitado com cloreto de metileno/acetona, filtrado, e concentrado. A amostra foi seca a 80°C sob alto vácuo durante a noite para fornecer 11,4 mg como um sólido amarelo, 47 % de rendimento MS m/e 464 (M + H).

Os Exemplos 310 a 318 foram preparados usando o procedimento geral para o Exemplo 309.

Exemplo 310. MS m/e 464 (M + 1)

Exemplo 311. MS m/e 478 (M + 1)

Exemplo 312. MS m/e 464 (M + 1)

Exemplo 313. MS m/e 508 (M + 1)

Exemplo 314. MS m/e 463 (M + 1)

Exemplo 315. MS m/e 546 (M + 1)

Exemplo 316. MS m/e 506 (M + 1)

Exemplo 317. MS m/e 506 (M + 1)

Exemplo 318. MS m/e 492 (M + 1)

Exemplo 319. Uma mistura do intermediário de éster cianídrico I-30 (500 mg, 1,4 mmol), NaOH 10 N (3 ml), 3-bromo cicloexeno

(1 ml) em acetona (30 ml) foi agitada no refluxo durante 12 horas. A acetona foi removida na pressão reduzida, água em excesso foi adicionada e o produto coletado por filtração. MS (ES+) m/e 451 (M + 1). O intermediário acima em DMF/MeOH (50 ml, 9:1) e 2 espátulas de RaNi foi hidrogenado em um aparelho Parr durante 12 horas. O catalisador foi removido por filtração e o solvente removido na pressão reduzida. MeOH foi adicionado ao resíduo e o produto foi precipitado pela adição de água para fornecer 580 mg do produto intermediário. MS (ES+) m/e 411 (M + 1). A uma suspensão agitada do produto intermediário anterior (450 mg, 1,1 mmol) em cloreto de metileno (100 ml) foi adicionado cloreto de 3-(carbometóxi)propionila (1,5 ml, 11 mmoles) depois cloreto de alumínio (1,5 g, 11 mmoles) sob atmosfera de nitrogênio. A reação foi agitada durante a noite na temperatura ambiente. O sólido foi coletado, adicionado à água gelada, triturado e coletado. O produto foi submetido à cromatografia em gel de sílica (CH₂Cl₂/MeOH; 95/5). MS (ES+) m/e 539 (M + 1). O anel de THP foi formado pelo procedimento geral descrito para o Exemplo 93 usando boroidreto de sódio para a redução e TFA em diclorometano para a ciclização. MS (ES+) m/e 495 (M + 1).

Exemplo 321. A uma solução agitada de cloreto de alumínio (0,49 g, 3,69 mmoles, 10 equiv.) em cloreto de metileno (3 ml)-nitrometano (2 ml) na temperatura ambiente sob nitrogênio, foi adicionado cloreto de ciclopentilcarbonila (0,45 ml, 3,69 mmoles, 10 equiv.). A solução foi agitada na temperatura ambiente durante 15 min. O padrão de diidroindazol (0,12 g, 3,69 mmoles, 1 equiv.) foi adicionado como um sólido à mistura de reação. Depois de 24 h na temperatura ambiente, a mistura de reação foi resfriada a 0°C e extinta com 10 % de HCl. O produto precipitou fora da solução e foi coletado por filtração (0,15 g, 97 % de rendimento). ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,55 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,83 (m, 3H), 1,97 (m, 2H), 2,88 (dd, 2H), 3,26 (dd, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,004 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 7,62 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 11,91 (s, 1H); MS (ESI): m/e 425 (M + H)⁺.

Exemplo 322. A uma suspensão agitada do produto do Exemplo 321 (126 mg, 0,297 mmol, 1 equiv.) em THF (8 ml) sob nitrogênio foi adicionado boroidreto de lítio (1,5 ml, 2,97 mmoles, 10 equiv.) às gotas. Evolução vigorosa de gás foi observada e gradualmente a mistura de reação tornou-se homogênea. Boroidreto de lítio adicional (1,5 ml, 2,97 mmoles, 10 equiv.) foi adicionado e a mistura foi agitada durante a noite. Quando nenhum material de partida foi observado por HPLC, a mistura foi resfriada a 0°C e extinta lenta e cuidadosamente com água. O solvente foi removido a vácuo deixando um sólido marrom claro (110 mg, 87 % de rendimento). Uma amostra do sólido (40 mg) foi purificada pela cromatografia em gel de sílica em placa preparativa usando 10 % de metanol/cloreto de metileno para produzir o produto como um sólido branco amarelado (11,6 mg, 29 % de rendimento). ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,23 (m, 2H), 1,43 (m, 1H), 1,55 (m, 3H), 1,73 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,86 (dd, 2H), 3,23 (dd, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,42 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 5,07 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,82 (s, 8,34 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 11,41 (s, 1H); MS (ESI): m/e 427 (M + H)⁺.

Exemplo 323. A uma suspensão agitada do produto do Exemplo 322 (70 mg, 0,164 mmol, 1 equiv.) em cloreto de metileno (8 ml) foi adicionado ácido trifloroacético (63,2 µl, 0,820 mmol, 5 equiv.) seguido por trietilsilano (0,13 ml, 0,820 mmol, 5 equiv.). A mistura de reação tornou-se homogênea e foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. O solvente de reação foi removido a vácuo deixando um sólido marrom claro. O sólido foi purificado pela cromatografia em placa preparativa usando 10 % de metanol/cloreto de metileno para produzir um sólido marrom claro (12,3 mg, 18 % de rendimento). ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,25 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,65 (m, 4H), 2,19 (m, 1H), 2,74 (d, 2H), 2,86 (dd, 2H), 3,22 (dd, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,77 (s, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 11,38 (s, 1H); MS (ESI): m/e 411 (M + H)⁺.

Exemplo 324. Este composto foi preparado usando o

procedimento geral descrito para o Exemplo 321. MS m/e 439 (M + 1).

Exemplo 325. Este composto foi preparado usando o procedimento geral descrita para os Exemplos 322 e 323. MS m/e 425 (M + 1).

5 Exemplo 326. Este composto foi preparado usando 1-tributilestanil ciclopenteno e o intermediário de 3-bromo usando o mesmo procedimento geral como o Exemplo 39. MS m/e 395 (M + 1).

10 Exemplo 327. Este composto foi preparado usando o mesmo procedimento geral como o Exemplo 39, usando o 1-tributilestanil ciclopenteno e o intermediário I-28-1. O produto formado foi submetido à hidrogenação com RaNi/H_2 e o produto purificado por cromatografia em gel de sílica. MS m/e 439 (M + 1).

15 Exemplo 328. Este composto foi preparado usando o mesmo método como descrito para o Exemplo 9 usando o intermediário I-31-1. MS m/e 425 (M + 1).

Exemplo 329. Este composto foi preparado usando o mesmo método como descrito para o Exemplo 328 usando o intermediário de N-sec-butila. MS m/e 481 (M + 1).

20 Exemplo 330. Etapa 1: A uma solução do intermediário I-32 (95 mg, 0,28 mmol) em cloreto de metileno seco (15 ml) e nitrometano (10 ml) foi adicionado cloreto de 3-cloropropionila (0,24 ml, 2,51 mmoles) e depois cloreto de alumínio (335 mg, 2,52 mmoles). A reação foi agitada durante 20 minutos, quando LC-MS e HPLC indicaram que a reação foi completa. A reação foi concentrada por intermédio de evaporação rotativa, e
25 água (50 ml) e HCl 1 N (3 ml) foram adicionados ao sólido remanescente e a mistura foi agitada durante 1 hora na temperatura ambiente. O sólido foi filtrado e lavado com água (150 ml). O sólido remanescente foi dissolvido em cloreto de metileno e transferido a um funil de sep., onde ele foi lavado com solução de NaHCO_3 saturada, depois salmoura, antes da secagem com

MgSO₄. Depois da filtração, a camada orgânica foi concentrada por intermédio de evaporação rotativa. O sólido remanescente foi purificado por cromatografia em gel de sílica (CH₂Cl₂/MeOH 95/5), produzindo um sólido amarelo claro; (14 mg, 0,029 mmol). ¹H RMN (DMSO-d₆) 8,8998 (s, 1H), 8,5374 (s, 1H), 8,4863 (s, 1H), 8,1163 (d, 1H, J = 6,57 Hz), 7,8673 (d, 1H, J = 8,84 Hz), 4,9332 (s, 2 H), 4,5450 (d, 2H, J = 7,07), 4,0058 (t, 2H, J = 6,315), 3,8758 (s, 3H), 3,7388 (t, 2H, J = 5,81), 3,4572 (t, 2H, J = 6,32), 2,8429 (t, 2H, J = 7,075), 2,1434 (m, 1H), 0,8167 (d, 6H, J = 6,82); MS m/e 475 (M + H⁺).

10 A uma solução do intermediário da etapa 1 (9 mg, 0,019 mmol) em piridina (1 ml) foi adicionado cloridreto de hidroxilamina (10 mg, 0,144 mmol). Piridina adicional (5 ml) foi adicionada, e a reação foi agitada durante 20 horas na temperatura ambiente antes de aquecer a reação a 116°C. Depois de duas horas a 116°C, HPLC indicou que a reação foi completa. A
15 reação foi concentrada por intermédio de evaporação rotativa, depois purificada por cromatografia em gel de sílica (CH₂Cl₂/MeOH 97/3), produzindo um sólido (9,4 mg, 0,021 mmol, 100 % de rendimento), ¹H RMN (CHCl₃) 8,8935 (s, 1H), 8,1584 (s, 1H), 7,7629 (dd, 1H, J = 1,51, 8,58), 7,4800 (d, 1H, J = 8,59), 6,1555 (s, 1H), 4,8954 (s, 2H), 4,5418 (t, 2H, J = 9,98), 4,4112 (d, 2H, J = 7,57), 3,9774 (m, 4H), 2,9837 (t, 2H, J = 7,325),
20 2,2552 (m, 1H), 0,8938 (d, 6H, J = 6,82); MS m/e 454 (M + H⁺).

Exemplo 332. A uma solução em agitação de intermediário de 3-amino I-29-2 (25 mg, 0,065 mmol) em CH₂Cl₂ (5 ml) foi adicionado isotiocianato de fenila (12 µl, 0,098 mmol) e piridina (8 µl, 0,095 mmol). A
25 reação foi aquecida a 50°C durante 24 h. Depois de resfriado até a temperatura ambiente, o precipitado originado foi coletado por filtração e seco para fornecer 19 mg (56 %) do produto desejado. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,83 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,34 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 4,73 (m, 2H), 4,56 (m, 2H),

3,86 (s, 3H), 3,47 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 0,93 (m, 3H); MS (m/e) 521 (M + 1).

Exemplo 333. Este composto foi preparado usando o mesmo procedimento geral como o Exemplo 332 usando isotiocianato de 4-metoxifenila. MS (m/e) 551 (M + 1).

Exemplo 369. A uma solução agitada de intermediário de 3-amino I-29-2 (25 mg, 0,065 mmol) em CH₂Cl₂ (5 ml) foi adicionado clorotiolformiato de metila (11 µl, 0,130 mmol), piridina (30 µl, 0,371 mmol). Depois de agitar durante 24 h na temperatura ambiente, o precipitado resultante foi filtrado, seco para fornecer 26 mg (87 %) do produto desejado. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 10,35 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,64 - 7,54 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,52 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,83 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 0,89 (m, 3H); MS (m/e) 460 (M + 1).

Exemplo 370. Este composto foi preparado usando o método geral para o Exemplo 369 usando o intermediário de 3-amino I-29-2 e clorotiolformiato de etila. MS (m/e) 474 (M + 1).

Os compostos 331, 334 a 357, 359 a 368, 371 a 380, 384 a 386 foram preparados usando um dos métodos A a D como esboçado abaixo.

Método A. Exemplo 356. Ao intermediário I-29-1 (20 mg, 0,052 mmol) em 2 ml de cloreto de metileno/6,3 µl de piridina foram adicionados 10 µl (0,078 mmol, 1,5 eq) de isocianato de 4-metoxifenila. A reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. O sólido foi separado por filtração e lavado com éter e a amostra foi seca a 80°C sob alto vácuo durante a noite. Para fornecer 17 mg (59 % de rendimento) como um sólido branco amarelado, MS m/e 535 (M + H).

Os Exemplos seguintes foram preparados usando o método A.

Exemplo 331. MS m/e 535 (M + H).

Exemplo 334. MS m/e 549 (M + H).

- Exemplo 335. MS m/e 505 (M + H).
- Exemplo 336. MS m/e 535 (M + H).
- Exemplo 337. MS m/e 519 (M + H).
- Exemplo 338. MS m/e 549 (M + 14).
- 5 Exemplo 339. MS m/e 519 (M + H).
- Exemplo 340. MS m/e 549 (M + H).
- Exemplo 341. MS m/e 549 (M + H).
- Exemplo 342. MS m/e 537 (M + H).
- Exemplo 343. MS m/e 537 (M + H).
- 10 Exemplo 344. MS m/e 537 (M + H).
- Exemplo 345. MS m/e 535 (M + H).
- Exemplo 346. MS m/e 549 (M + H).
- Exemplo 347. MS m/e 549 (M + H).
- Exemplo 348. MS m/e 523 (M + H).
- 15 Exemplo 349. MS m/e 523 (M + H).
- Exemplo 350. MS m/e 523 (M + H).
- Exemplo 351. MS m/e 537 (M + H).
- Exemplo 352. MS m/e 537 (M + H).
- Exemplo 353. MS m/e 537 (M + H).
- 20 Exemplo 354. MS m/e 537 (M + H).
- Exemplo 355. MS m/e 521 (M + H).
- Exemplo 356. MS m/e 535 (M + H).
- Exemplo 357. MS m/e 505 (M + H).
- Exemplo 359. MS m/e 539 (M + H).
- 25 Exemplo 360. MS m/e 539 (M + H).
- Exemplo 361. MS m/e 583 (M + H).
- Exemplo 362. MS m/e 523 (M + H).
- Exemplo 363. MS m/e 551 (M + H).
- Exemplo 364. MS m/e 519 (M + H).

Exemplo 365. MS m/e 548 (M + H).

Exemplo 366. MS m/e 523 (M + H).

Exemplo 367. MS m/e 539 (M + H).

Exemplo 368. MS m/e 537 (M + H).

5 Exemplo 371. MS m/e 548 (M + H).

Exemplo 372. MS m/e 539 (M + H).

Exemplo 373. MS m/e 584 (M + H).

Exemplo 374. MS m/e 519 (M + H).

Exemplo 375. MS m/e 511 (M + H).

10 Exemplo 376. MS m/e 524 (M + H).

Exemplo 377. MS m/e 591 (M + H).

Exemplo 378. MS m/e 591 (M + H).

Exemplo 379. MS m/e 591 (M + H).

Exemplo 380. MS m/e 551 (M + H).

15 Exemplo 384. MS m/e 551 (M + H).

Exemplo 385. MS m/e 553 (M + H).

Exemplo 386. MS m/e 598 (M + H).

Método B: Exemplo 358. A uma solução agitada de intermediário de 3-amino I-29-2 (25 mg, 0,0649 mmol) em CH₂Cl₂ (5 ml) foi
 20 adicionado cloreto de N-metil-N-fenilcarbamoíla (66 mg, 0,389 mmol) e piridina (80 µl, 0,989 mmol). A reação foi aquecida a 48°C durante 58 h. Depois de resfriar até a temperatura ambiente, a reação foi concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado pela cromatografia em camada fina preparativa (CH₂Cl₂:MeOH 10:1) para fornecer 24 mg (71 %) do produto
 25 desejado. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,45 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,57 - 7,24 (m, 7H), 4,68 (s, 2H), 4,50 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,83 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 0,89 (m, 3H); MS (m/e) 519 (M + 1).

Os Exemplos 397 a 401 e 403 foram preparados usando o

método para o Exemplo 396.

Exemplo 396. A uma solução agitada do intermediário I-29-4 (25 mg, 0,063 mmol) em CH_2Cl_2 (5 ml) foi adicionado cloroformiato de fenila (0,125 mmol) e piridina (20 μl , 0,247 mmol). Depois de agitar 3 h na temperatura ambiente, o precipitado resultante foi filtrado e seco para fornecer 28 mg (91 %) do produto desejado. MS m/e 520 (M + H).

Exemplo 397. MS m/e 550 (M + H).

Exemplo 398. MS m/e 538 (M + H).

Exemplo 399. MS m/e 506 (M + H).

10 Exemplo 400. MS m/e 536 (M + H).

Exemplo 401. MS m/e 524 (M + H).

Exemplo 403. MS m/e 506 (M + H).

Método C: Intermediário de tricloroacetamida: A 300 mg (0,78 mmol) de intermediário de amina I-29-1 em 30 ml de CH_2Cl_2 /95 μl de piridina, foi adicionado 174 μl (1,56 mmol, 2 eq) de cloreto de tricloroacetila na temperatura ambiente. A reação foi agitada durante a noite, concentrada, agitada com água, filtrada, e o sólido foi lavado com éter. A amostra foi coletada e seca a 80°C sob alto vácuo para fornecer 392 mg do produto (95 % de rendimento). ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 10,86 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,75 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,43 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 1,63 (d, 6H). MS m/e 530 (M + 1).

Exemplo 381. A 20 mg (0,038 mmol) de intermediário de tricloroacetamida em 1 ml de DMF foram adicionados 8 mg (0,06 mmol, 1,5 eq) de carbonato de potássio, seguido por, 7,2 μl (0,06 mmol, 1,5 eq) de 2-(aminoetil) pirrolidina. A reação foi aquecida a 80°C durante a noite, concentrada a vácuo, agitada com água, filtrada e coletada. O produto foi purificado pela placa de TLC em gel de sílica preparativa eluindo com 10 % de MeOH/ CH_2Cl_2 . O produto puro foi coletado, agitado com o solvente, filtrado, concentrado, e seco a 80°C sob alto vácuo. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ

8,77 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 6,16 (m, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,30 (m, 11H), 2,78 (m, 2H), 1,71 (m, 3H), 1,58 (d, 6H). MS m/e 526 (M + 1).

Os Exemplos seguintes foram preparados usando o método C como descrito para o Exemplo 381.

Exemplo 382. MS m/e 540 (M + 1).

Exemplo 383. MS m/e 500 (M + 1).

Exemplo 387. MS m/e 569 (M + 1).

Exemplo 388. MS m/e 534 (M + 1).

Exemplo 389. MS m/e 534 (M + 1).

Exemplo 390. MS m/e 533 (M + 1).

Exemplo 391. MS m/e 523 (M + 1).

Exemplo 392. MS m/e 547 (M + 1).

Exemplo 393. MS m/e 548 (M + 1).

Método D: Intermediário de carbonato de N-p-nitrofenila: A 484 mg (1,26 mmol) de intermediário de amina I-29-1 em 50 ml de CH₂Cl₂/152 µl de piridina foram adicionados 254 mg (1,26 mmol, 1,5 eq) de cloroformiato de 4-nitrofenila. A reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite depois concentrada a vácuo e lavada com bicarbonato de sódio. O produto foi coletado, lavado com água e seco a 80°C sob alto vácuo para fornecer 616 mg do produto (89 % de rendimento). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 10,48 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,38 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,58 (m, 3H), 5,24 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,39 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 1,60 (d, 6H). MS m/e 551 (M + 1).

Exemplo 394. A 30 mg (0,055 mmol) do Intermediário de carbonato de N-nitrofenila em 2 ml de THF foram adicionados 12 µl (0,082 mmol, 1,5 eq) de N,N,N-trimetil-1,3-propanodiamina, e a reação foi aquecida a 40°C durante 2 horas e concentrada. O produto bruto foi purificado pela placa de TLC preparativa eluindo com 10 a 20 % de MeOH/CH₂Cl₂. O

produto puro foi coletado, agitado com solvente, filtrado, e concentrado. A amostra foi seca a 80°C sob alto vácuo. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 9,07 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,91 (m, 3H), 2,78 (m, 2H), 2,3 (m, 11H), 1,72 (m, 3H), 1,59 (d, 6H). MS m/e 528 ($M + 1$).

Exemplo 395. Este composto foi preparado usando o intermediário de carbonato de p-nitrofenila e N,N,N-trimetil etilenodiamina pelo método descrito para o Exemplo 394. MS m/e 514 ($M + 1$).

Exemplo 396. A 25 mg (0,045 mmol) do intermediário de N-p-nitrofenila foram adicionados 500 μl de N-piperidiniletanol. A reação foi agitada na temperatura ambiente durante ~ 5 horas, diluída com cloreto de metileno, lavada com água/salmoura e seca em sulfato de sódio. O produto bruto foi purificado pela placa de TLC preparativa eluindo com 8 a 10 % de MeOH/ CH_2Cl_2 . O produto puro foi coletado, agitado com solvente, filtrado, e concentrado. A amostra foi seca a 80°C sob alto vácuo. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 9,80 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,19 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,78 (m, 2H), 2,41 (m, 4H), 1,59 (d, 6H), 1,40 (m, 10H). MS m/e 541 ($M + 1$).

Exemplo 402. A um solução em agitação de intermediário de 3-amino I-29-2 (25 mg, 0,0649 mmol) em CH_2Cl_2 (5 ml) foi adicionado cloreto de dimetilsulfamóila (35 μl , 0,325 mmol), piridina (100 μl , 1,24 mmol). A reação foi aquecida a 48°C durante 58 h. Depois de resfriada até a temperatura ambiente, a reação foi concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em camada fina preparativa (CH_2Cl_2 :MeOH 10:1) para fornecer 22 mg (69 %) do produto desejado. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 9,74 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,52 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,70 (s, 6H), 1,82 (m, 2H), 0,91 (m, 3H); MS (m/e) 493 ($M + 1$).

Procedimentos gerais para os Exemplos 404 a 430.

Intermediário de carbonato de O-nitrofenila: Etapa 1: Uma mistura do intermediário de fenol I-33-1 (192 mg, 0,525 mmol) e p-carbonato de nitrofenila (314 mg, 1,03 mmol) em DMF (4 ml) foi aquecida a 100°C durante 20 h. O solvente foi removido por evaporação rotativa e o resíduo foi extraído em CH₂Cl₂ e lavado com NaHCO₃ aquoso. A camada orgânica foi seca em MgSO₄, filtrada, e evaporada. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna (gel de sílica, 3 % de MeOH em CH₂Cl₂) para fornecer o produto (156 mg, 56 %). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,86 (s, 1H), 8,34 (d, 2H, J = 9,1), 7,69 (d, 1H, J = 2,1), 7,53 (d, 2H, J = 9,1), 7,49, (d, 1H, J = 8,8), 7,41, (d, 1H, J = 8,8), 6,01 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,62 (q, 2H, J = 7,1), 3,96 (s, 3H), 3,55 (t, 2H, 8,0), 3,01 (t, 2H, J = 8,0), 1,55 (t, 3H, J = 7,1). MS m/e 538 (M + H).

Uma suspensão do intermediário de carbonato em THF (2 ml) foi tratada com a amina (2,5 eq) e aquecida a 40°C durante 2 h. O solvente foi removido por evaporação rotativa, e o resíduo foi extraído em CH₂Cl₂ e lavado com NaOH aquoso diluído. A camada orgânica foi seca em MgSO₄, filtrada, e evaporada. O resíduo resultante foi purificado triturando-se com água (2 x 1 ml) e éter (2 x 1 ml).

Exemplo 404. MS m/e 541 (M + H).

Exemplo 405. MS m/e 529 (M + H).

Exemplo 406. MS m/e 521 (M + H).

Exemplo 407. MS m/e 569 (M + H).

Exemplo 408. MS m/e 548 (M + H).

Exemplo 409. MS m/e 549 (M + H).

Exemplo 410. MS m/e 538 (M + H).

Exemplo 411. MS m/e 535 (M + H).

Exemplo 412. MS m/e 537 (M + H).

Exemplo 413. MS m/e 541 (M + H).

Exemplo 414. MS m/e 563 (M + H).

- Exemplo 415. MS m/e 539 (M + H).
- Exemplo 416. MS m/e 560 (M + H).
- Exemplo 417. MS m/e 543 (M + H).
- Exemplo 418. MS m/e 552 (M + H).
- 5 Exemplo 419. MS m/e 537 (M + H).
- Exemplo 420. MS m/e 551 (M + H).
- Exemplo 421. MS m/e 563 (M + H).
- Exemplo 422. MS m/e 524 (M + H).
- Exemplo 423. MS m/e 590 (M + H).
- 10 Exemplo 424. MS m/e 535 (M + H).
- Exemplo 425. MS m/e 549 (M + H).
- Exemplo 426. MS m/e 591 (M + H).
- Exemplo 427. MS m/e 535 (M + H).
- Exemplo 428. MS m/e 577 (M + H).
- 15 Exemplo 429. MS m/e 619 (M + H).
- Exemplo 430. MS m/e 617 (M + H).
- Exemplo 431. Este composto foi preparado usando o mesmo procedimento como o Exemplo 172, partindo com o intermediário I-34. MS m/e 413 (M + 1).
- 20 Os Exemplos 432 a 442 seguintes foram preparados a partir do Exemplo 431 usando o brometo ou iodeto apropriados pelo método geral descrito para os Exemplos 179 a 195.
- Exemplo 432. MS m/e 469 (M + H).
- Exemplo 433. MS m/e 469 (M + H).
- 25 Exemplo 434. MS m/e 481 (M + H).
- Exemplo 435. MS m/e 441 (M + H).
- Exemplo 436. MS m/e 455 (M + H).
- Exemplo 437. MS m/e 455 (M + H).
- Exemplo 438. MS m/e 427 (M + H).

Exemplo 439. MS m/e 467 (M + H).

Exemplo 440. MS m/e 485 (M + H).

Exemplo 441. MS m/e 471 (M + H).

Exemplo 442. MS m/e 457 (M + H).

5 O Exemplo 443 foi preparado usando o mesmo método como o Exemplo 289 partindo com o intermediário de N-isopropila I-35 e 2,5-dimetoxianilina; MS m/e 522 (M + H).

Exemplo 444. Este composto foi preparado usando o intermediário I-37 pelo procedimento geral descrito para o Exemplo 309. MS
10 m/e 478 (M + H).

Exemplo 445. Este composto foi preparado usando o intermediário I-38 pelo procedimento geral descrito para os Exemplos 236 a 244. MS m/e 442 (M + H).

Exemplo 446. Este composto foi preparado usando o
15 intermediário I-38 pelo procedimento geral descrito para os Exemplos 236 a 244. MS m/e 456 (M + H).

Exemplo 447. Este composto foi preparado usando o intermediário I-37 pelo procedimento geral descrito para o Exemplo 287. MS
20 m/e 477 (M + H).

Exemplo 448. Este composto foi preparado usando o intermediário I-37 pelo procedimento geral descrito para o Exemplo 447. MS
m/e 450 (M + H).

Utilidade

Os compostos da presente invenção são úteis, *inter alia*, como
25 agentes terapêuticos. Particularmente, os compostos são úteis para a inibição da cinase, tal como, por exemplo, *trk*, VEGFR, PDGFR, PKC, MLK, DLK, Tie-2, FLT-3 e CDK1-6. Vários compostos da presente invenção mostram propriedades farmacêuticas realçadas em relação àqueles divulgados na técnica e propriedades farmacocinéticas melhoradas em mamíferos. Os

compostos da presente invenção mostram propriedades farmacêuticas realçadas em relação àqueles divulgados na técnica, incluindo atividade de inibição dupla MLK e DLK aumentada, ou atividade de inibição duplas VEGFR e Tie-2 aumentada, junto com as propriedades farmacocinéticas melhoradas em mamíferos. Por exemplo, os compostos da presente invenção, incluindo aqueles em que pelo menos um de R3, R4, R5, e R6 é NR11R32 ou (alquilenos)_x-heterocicloalquila opcionalmente substituído, em que o heterocicloalquila não inclui nenhum N-morfolinila, N-piperidila ou N-tiomorfolinila não substituídos, em que o dito grupo alquilenos é opcionalmente substituído com um a três grupos R10, foram mostrados aumentar a atividade de inibição de MLK e DLK. Em um outro exemplo, os compostos da presente invenção, incluindo aqueles em que pelo menos um de R3, R4, R5 e R6 é NR11R33, mostram atividade de inibição de VEGFR e Tie-2 aumentada.

Em uma forma de realização, a presente invenção fornece um método para tratar ou prevenir doenças e distúrbios, tais como aqueles aqui divulgados, que compreendem administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento ou prevenção uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção.

Em uma forma de realização adicional, a presente invenção fornece um método para inibir a atividade de *trk* cinase compreendendo fornecer um composto da presente invenção em uma quantidade suficiente para resultar na inibição eficaz. Particularmente, a inibição de *trk* implica utilidade em, por exemplo, doenças da próstata tais como câncer prostático e hiperplasia prostática benigna, assim como para o tratamento da inflamação, tal como inflamação neurológica e inflamação da artrite crônica. Em uma forma de realização preferida, o receptor da *trk* cinase é *trk A*.

A maioria dos cânceres têm uma exigência absoluta quanto a angiogênese, o processo pelo qual novos vasos sanguíneos são formados. A

citocina angiogênica mais potente é o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) e houve pesquisa substancial no desenvolvimento de antagonistas do receptor de VEGF/VEGF (VEGFR). Os inibidores da tirosina cinase receptora (RTK) podem ter amplo espectro de atividade antitumor em

5 pacientes com carcinoma de mama e colorretal pré tratado avançado e sarcoma de Kaposi. Potencialmente estes agentes podem desempenhar um papel no tratamento tanto do câncer inicial (adjuvante) quanto avançado. A importância da angiogênese para o crescimento progressivo e viabilidade de tumores sólidos é bem estabelecida. Os dados emergentes sugerem um

10 envolvimento da angiogênese também na fisiopatologia de malignidades hematológicas. Recentemente, autores têm reportado a angiogênese aumentada na medula óssea de pacientes com leucemia mielóide aguda (AML) e normalização da densidade dos microvasos da medula óssea quando

15 pacientes obtiveram uma remissão completa (CR) depois da quimioterapia de indução. A angiogênese de tumor depende da expressão de mediadores específicos que iniciam uma cascata de eventos que levam à formação de novos microvasos. Entre estes, VEGF (fator de crescimento endotelial vascular), FGF (fator de crescimento de fibroblasto) desempenham um papel central na indução da neovascularização em tumores sólidos. Estas citocinas

20 estimulam a migração e proliferação de células endoteliais e induzem a angiogênese *in vivo*. Dados recentes sugerem um papel importante para estes mediadores também em malignidades hematológicas. Blastos de AML isolado super expressam VEGF e receptor de VEGF 2. Assim, o caminho de VEGF/VEGFR-2 pode promover o crescimento de blastos leucêmicos em

25 uma maneira autócrina e parácrina. Portanto, a neovascularização e mediadores/receptores angiogênicos podem ser alvos promissores para as estratégias de tratamento anti-angiogênico e anti-leucêmico. Assim, em outras formas de realização, a presente invenção fornece um método para tratar ou prevenir distúrbios angiogênicos onde a atividade de VEGFR cinase contribui

para condições patológicas, o método compreendendo fornecer um composto da presente invenção em uma quantidade suficiente para resultar no receptor do fator de crescimento endotelial vascular sendo contatado com uma quantidade inibidora eficaz do composto. A inibição de VEGFR implica utilidade, por exemplo, em distúrbios angiogênicos tais como câncer de tumores sólidos, endometriose, degeneração macular, retinopatia, retinopatia diabética, psoríase, hemangioblastoma, assim como outras doenças e cânceres oculares.

FLT3, um membro da tirosina cinase receptora (RTK) classe III, é preferencialmente expressado na superfície de uma alta proporção de leucemia mielóide aguda (AML) e células de leucemia linfocítica aguda da linhagem B (ALL) além das células tronco hematopoéticas, cérebro, placenta e fígado. Uma interação de FLT3 e seu ligando foi mostrado desempenhar um papel importante na sobrevivência, proliferação e diferenciação não apenas de células hematopoéticas normais mas também de células da leucemia. As mutações do gene FLT3 foi primeiro reportada como uma duplicação em tandem interna (ITD) da seqüência codificadora do domínio da justamembrana (JM), subseqüentemente como uma mutação de mal sentido de D835 dentro de um domínio de cinase. As mutações ITD e D835 são essencialmente encontradas em AML e suas freqüências são aproximadamente 20 e 6 % de adultos com AML, respectivamente. Assim, a mutação do gene FLT3 é de longe a alteração genética mais freqüente reportada estar envolvida na AML. Diversos estudos em larga escala em pacientes bem documentados publicada até agora têm demonstrado que a mutação ITD está fortemente associada com a leucocitose e um prognóstico deficiente. Um composto inibidor de FLT3 tirosina cinase têm uma aplicação no tratamento da leucemia. A presente invenção fornece um método para tratar distúrbios, caracterizados pela responsividade à inibição de FLT3, o método compreendendo fornecer um composto da presente invenção em uma

quantidade suficiente para resultar na inibição de FLT3.

O fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGF) foi um dos primeiros fatores de crescimento polipeptídicos identificados que sinaliza através de um receptor da tirosina cinase da superfície celular (PDGF-R) para estimular várias funções celulares incluindo crescimento, proliferação, e diferenciação. Visto que depois, diversos genes relacionados foram identificados constituindo uma família de ligandos (primariamente PDGF A e B) e seus receptores cognatos (PDGF-R alfa e beta). Até agora, a expressão de PDGF foi mostrado em vários tumores sólidos diferentes, de glioblastomas a carcinomas da próstata. Nestes vários tipos de tumor, o papel biológico da sinalização de PDGF pode variar de estimulação autócrina do crescimento de célula cancerosa a interações parácrinas mais discretas envolvendo estroma adjacentes e mesmo a angiogênese. Assim, em formas de realização adicionais, a presente invenção fornece um método para tratar ou prevenir distúrbios onde a atividade de PDGFR contribui para condições patológicas, o método compreendendo fornecer um composto da presente invenção em uma quantidade suficiente para resultar no receptor derivado de plaqueta do fator de crescimento que é contatado com uma quantidade inibidora eficaz do composto. A inibição de PDGFR implica utilidade, por exemplo, em várias formas de neoplasia, artrite reumatóide, artrite crônica, fibrose pulmonar, mielofibrose, cura de ferimento anormal, doenças com pontos finais cardiovasculares, tais como aterosclerose, restenose, restenose pós angioplastia e outras.

Em outras formas de realização, a presente invenção fornece um método para tratar ou prevenir distúrbios onde a atividade de MLK contribui para condições patológicas, tais como aquelas listadas acima, em que o método compreende fornecer um composto da presente invenção em uma quantidade suficiente para resultar no receptor de MLK sendo contatado com uma quantidade inibidora eficaz do composto. A inibição de MLK

implica utilidade, por exemplo, em formas de câncer onde MLKs desempenham um papel patológico assim como em distúrbios neurológicos.

Ainda em outras formas de realização, a presente invenção fornece um método para tratar distúrbios, caracterizados pela atividade aberrante de células responsivas ao fator trófico, o método compreendendo fornecer um composto da presente invenção em uma quantidade suficiente para resultar no receptor celular do fator trófico sendo contatado com uma quantidade indutora de atividade eficaz do composto. Em certas formas de realização preferidas, a atividade de células responsivas ao fator trófico é a atividade de ChAT.

Os receptores do fator de crescimento de fibroblasto (FGFR) são membros de uma família de polipeptídeos sintetizados por uma variedade de tipos de célula durante os processos de desenvolvimento embrionário e em tecidos adultos. Os FGFR foram detectados em células normais e malignas e estão envolvidos em eventos biológicos que incluem a atividade mitogênica e angiogênica com um papel crucial conseqüente na diferenciação e desenvolvimento celulares. Para ativar os caminhos da transdução de sinal, os FGFR são ligados aos fatores de crescimento de fibroblasto (FGF) e proteoglicanos de sulfato de heparano (HS) para formar um complexo ternário biologicamente fundamental. Com base nestas considerações, inibidores capazes de bloquear a cascata de sinalização através de uma interação direta com FGFR teria atividade antiangiogênese e antitumor subsequente. Conseqüentemente, a presente invenção fornece um método para tratar distúrbios, caracterizados pela atividade aberrante de células responsivas ao FGF, o método compreendendo fornecer um composto da presente invenção em uma quantidade suficiente para resultar no FGFR sendo contatado com uma quantidade indutora de atividade eficaz do composto.

Os compostos da presente invenção também podem ter efeitos positivos na função e sobrevivência de células responsivas ao fator trófico

pela promoção da sobrevivência de neurônios. Com respeito à sobrevivência de um neurônio colinérgico, por exemplo, o composto pode preservar a sobrevivência de uma população neuronal colinérgica em risco de morte (devido, por exemplo, à lesão, uma condição de doença, uma condição degenerativa ou progressão natural) quando comparado a uma população neuronal colinérgica não apresentada com tal composto, se a população tratada tem um período comparativamente maior de funcionalidade do que a população não tratada.

Uma variedade de distúrbios neurológicos são, caracterizados pelas células neuronais que estejam morrendo, machucadas, funcionalmente comprometidas, sofrendo da degeneração axonal, em risco de morte, etc. Estas doenças e distúrbios neurodegenerativos incluem, mas não são limitados a, mal de Alzheimer; distúrbios de neurônio motor (por exemplo esclerose lateral amiotrófica); doença de Parkinson; distúrbios cerebrovasculares (por exemplo, acidente vascular cerebral, isquemia); doença de Huntington; demência da AIDS; epilepsia; esclerose múltipla; neuropatias periféricas incluindo a neuropatia diabética e neuropatia periférica induzida por quimioterapia, neuropatia periférica relacionada com a AID; distúrbios induzidos pelos aminoácidos excitatórios; e distúrbios associados com lesões concussivas ou penetrantes do cérebro ou medula espinhal.

Em outras formas de realização preferidas, os compostos da presente invenção são úteis para tratar ou prevenir mieloma múltiplo e leucemias incluindo, mas não limitados a, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crônica, leucemia linfocítica aguda, e leucemia linfocítica crônica.

Em formas de realização adicionais, os presentes compostos também são úteis no tratamento de distúrbios associados com a atividade ChAT diminuída ou a morte, lesão aos motoneurônios da medula espinhal, e também têm utilidade, por exemplo, em doenças associadas com a morte

celular apoptótica do Sistema Nervoso Central e Periférico, sistema imune e em doenças inflamatórias. ChAT catalisa a síntese do neurotransmissor acetilcolina, e é considerado um marcador enzimático para um neurônio colinérgico funcional. Um neurônio funcional também é capaz de sobrevivência. A sobrevivência neuronal é ensaiada pela quantificação da absorção e a conversão enzimática específicas de um corante (por exemplo, calceína AM) pelos neurônios vivos. Os compostos aqui descritos também podem encontrar utilidade no tratamento de estados de doença envolvendo a proliferação de célula maligna, tal como muitos cânceres.

10 As formas de realização adicionais da invenção são direcionadas ao uso de qualquer composto aqui descrito, e estereoisômeros ou sais farmacologicamente aceitáveis destes, no tratamento e/ou prevenção de qualquer uma das condições, doenças e distúrbios descritos acima. Outras formas de realização são direcionadas ao uso dos compostos aqui descritos, e 15 estereoisômeros ou sais farmacologicamente aceitáveis destes, na fabricação de um medicamento para tratar e/ou prevenir as ditas condições, distúrbios e doenças.

Os compostos da presente invenção têm atividades farmacológicas funcionais importantes que encontram utilidade em uma 20 variedade de ambientes, incluindo tanto arena de pesquisa quanto terapêutica. Para a facilidade de apresentação, de modo a não limitar a faixa de utilidades para as quais estes compostos podem ser, caracterizados, as atividades dos compostos da presente invenção podem ser no geral descritas como segue:

- A. Inibição da atividade enzimática
- 25 B. Efeito na função e/ou sobrevivência de células responsivas ao fator trófico
- C. Inibição de respostas associadas com a inflamação
- D. Inibição do crescimento de célula associado com estados hiper proliferativos

E. Inibição da morte de motoneurônio desenvolvimentalmente programada

A inibição da atividade enzimática pode ser determinada usando, por exemplo, a inibição de VEGFR (por exemplo, inibição de VEGFR2), inibição de MLK (por exemplo, inibição de MLK1, MLK2 ou MLK3), inibição da PDGFR cinase, fosforilação de *trk* estimulada por NGF, inibição de PKC, ou ensaios de inibição da *trk* tirosina cinase. O efeito na função e/ou sobrevivência de células responsivas ao fator trófico, por exemplo, células de uma linhagem neuronal, pode ser estabelecido usando qualquer um dos seguintes ensaios: (1) ensaio da colina acetiltransferase da medula espinhal ("ChAT") cultivada; (2) ensaio de extensão de neurito do gânglio da raiz dorsal ("DRG") cultivado; (3) ensaio da atividade de ChAT em neurônio prosencéfalo basal ("BFN") cultivado. A inibição da resposta associada com a inflamação pode ser estabelecida usando um ensaio de mRNA de indolamina 2,3-dioxigenase ("IDO"). A inibição do crescimento de célula associado com estados hiperproliferativos podem ser determinados medindo-se o crescimento de linhas de célula de interesse, tal como uma linhagem AT2 no caso de câncer prostático. A inibição da morte de motoneurônio desenvolvimentalmente programada pode ser avaliada *in ovo* usando motoneurônios somáticos de pintinho embrionário, células estas que sofrem a morte que ocorre naturalmente entre os dias embrionários 6 e 10, e analisando a inibição de tal morte celular que ocorre naturalmente como mediada pelos compostos aqui divulgados.

A inibição da atividade enzimática pelos compostos da presente invenção pode ser determinada usando, por exemplo, os seguintes ensaios:

Ensaio de Inibição de VEGFR

Ensaio de Inibição de MLK

Ensaio de Inibição da Atividade PKC

Ensaio de Inibição da Atividade da *trkA* Tirosina Cinase

Ensaio de Inibição de Tie-2

Ensaio de Inibição de CDK1-6

5 Inibição da fosforilação de *trk* estimulada por NGF em uma
preparação de célula inteira

Ensaio de Inibição do Receptor do Fator de Crescimento
Derivado de Plaqueta (PDGFR)

Uma descrição dos ensaios que podem ser usados em conexão
com a presente invenção é apresentada abaixo. Ela não é intencionada, nem
10 deve ser interpretada, como limitando o escopo da divulgação.

Inibição da Atividade de *trkA* Tirosina Cinase

Os compostos selecionados da presente invenção foram
testados quanto a sua capacidade para inibir a atividade de cinase do domínio
citoplasmático da *trkA* humana expressada em baculovírus usando um ensaio
15 com base em ELISA como previamente descrito (Angeles *et al.*, Anal.
Biochem, 236: 49-55, 1996). Em resumo, a placa de microtítulo de 96
reservatórios foi revestida com solução de substrato (proteína de fusão de
fosfolipase C- γ /glutathione S-transferase humana recombinante (Rotin *et al.*,
EMBO J., 11: 559-567, 1992). Os estudos de inibição foram realizados em
20 misturas de ensaio de 100 μ l contendo 50 mM de Hepes, pH 7,4, 40 μ M de
ATP, 10 mM de $MnCl_2$, 0,1 % de BSA, 2 % de DMSO e várias concentrações
de inibidor. A reação foi iniciada pela adição de *trkA* cinase e deixada
processar por 15 minutos a 37°C. Um anticorpo para fosfotirosina (UBI) foi
depois adicionado, seguido por um anticorpo conjugado a enzima secundário,
25 IgG anti-camundongo de cabra rotulado com fosfatase alcalina (Bio-Rad). A
atividade da enzima ligada foi medida por intermédio de um sistema de
detecção amplificado (Gibco-BRL). Os dados de inibição foram analisados
usando a equação de resposta de dose sigmoidal (inclinação variável) em
GraphPad Prism. A concentração que resultou em 50 % de inibição da

atividade de cinase é aludida como “IC₅₀”.

Inibição da Atividade de Cinase do Receptor do Fator de Crescimento Endotelial Vascular

Os compostos selecionados da presente invenção foram
5 examinados quanto aos seus efeitos inibitórios sobre a atividade de cinase do receptor de VEGF expressado no domínio da cinase de baculovírus (flk-1 humano, KDR, VEGFR2) usando o procedimento descrito para o ensaio de ELISA da trkA cinase descrita acima. A mistura de reação da cinase, consistindo de 50 mM de Hepes, pH 7,4, 40 µM de ATP, 10 mM de MnCl₂,
10 0,1 % de BSA, 2 % de DMSO, e várias concentrações de inibidor, foi transferida para as placas revestidas de PLC-γ/GST. A VEGFR cinase foi adicionada e a reação foi deixada processar por 15 min. a 37°C. A detecção de produto fosforilado foi realizada pela adição de anticorpo anti-fosfotirosina (UBI). Um anticorpo conjugado à enzima secundário foi liberado para
15 capturar o complexo de PLC-γ/GST fosforilado com o anticorpo. A atividade da enzima ligada foi medida por intermédio de um sistema de detecção amplificado (Gibco-BRL). Os dados de inibição foram analisados usando a equação de resposta de dose sigmoidal (inclinação variável) em GraphPad Prism.

20 Inibição da Atividade de Cinase-1 de linhagem mista

A atividade de cinase de MLK1 foi avaliada usando o formato “em placa” Millipore Multiscreen TCA como descrito para a proteína cinase C (Pitt & Lee, J. Biomol. Screening, 1: 47-51, 1996). Em resumo, cada 50 µl de mistura de ensaio conteve 20 mM de Hepes, pH 7,0, 1 mM de EGTA, 10
25 mM de MgCl₂, 1 mM de DTT, 25 mM de α-glicerofosfato, 60 µM de ATP, 0,25 FCi [γ-³²P] ATP, 0,1 % de BSA, 500 µg/ml de proteína de mielina básica (UBI #13-104), 2 % de DMSO, 1 µM de composto de teste, e 1 µg/ml de GST-MLK1_{KD} baculoviral. As amostras foram incubadas por 15 min a 37°C. A reação foi interrompida pela adição TCA a 50 % gelado e as proteínas

foram deixadas precipitar por 30 min a 4°C. As placas depois foram lavadas com TCA a 25 % gelado. Coquetel de cintilação Supermix foi adicionado, e as placas foram deixadas equilibrar por 1 a 2 horas antes da contagem usando o contador de cintilação WallaceMicroBeta 1450 PLUS.

5 Ensaio da Cinase que Porta Zíper de Leucina Duplo

Os compostos foram testados quanto a sua capacidade para inibir a atividade de cinase de DLK recombinante baculoviral humano, contendo o domínio da cinase e zíper de leucina. A atividade foi medida em placas FluoroNunc de 384 reservatórios (Cat#460372) usando uma leitora de fluorescência resolvida no tempo (PerkinElmer Application Note 1234-968).
10 As placas foram revestidas com 30 µl do substrato de proteína MKK7 (Merritt *et al*, 1999) a uma concentração de 20 µg/ml em solução salina tamponada com Tris (TBS). Cada ensaio de 30 µl contiveram 20 mM de MOPS (pH 7,2), 15 mM de MgCl₂, 0,1 mM de Na₃VO₄, 1 mM de DTT, 5
15 mM de EGTA, 25 mM de glicerofosfato, 0,1 % de BSA, 100 µM de ATP, e 2,5 % de DMSO. As reações foram iniciadas pela adição de 10 ng/ml de GST-hDLK_{KD/LZ}. Para as determinações de IC₅₀, uma curva de resposta de dose de 10 pontos foi gerada para cada composto. As placas foram incubadas a 37°C por 30 minutos, e as reações interrompidas pela adição de 100 mM de
20 EDTA. Produto foi detectado usando anti-fosfotreonina rotulada com Európio (Wallac #AD0093; diluída 1:10000 em BSA/T-TBS a 3 %). A seguir da captura durante a noite a 4°C, 50 µl de solução de realce (Wallac #1244-105) foram adicionados e a placa suavemente agitada por 5 min. A fluorescência da solução resultante foi depois medida usando o modo de fluorescência resolvida pelo tempo (TRF) na Leitora Multilabel (Victor2 Modelo #1420-
25 018 ou Envision Modelo # 2100). Os dados de inibição foram analisados usando GraphPad PRISM. Ver também Merritt, S. E., Mata, M., Nihalani, D., Zhu, C., Hu, X., e Holzman, L. B. (1999). a Cinase de linhagem mista DLK utiliza MKK7 e não MKK4 como substrato. J. Biol. Chem. 274, 10195-

10202.

Ensaio de Tirosina Cinase Tie-2

Os compostos foram testados quanto a sua capacidade para inibir a atividade de cinase do domínio citoplasmático His6-Tie2 baculoviral recombinante humano usando uma modificação do ELISA descrito para trkA (Angeles *et al.*, 1996). Um formato de placa de 384 reservatórios foi usado para a triagem de ponto único enquanto as IC₅₀s foram realizadas em placas de 96 reservatórios. Para a triagem de ponto único, cada placa Costar High Binding de 384 reservatórios codificada por barras (Cat #3703) foi revestida com 50 µl/reservatório de 10 µg/ml de solução de substrato (GST-PLC-γ humano recombinante; Rotin *et al.*, 1992) em solução salina tamponada com Tris (TBS). A atividade de Tie2 foi medida em misturas de ensaio de 50 µl contendo 50 mM de HEPES (pH 7,2), 40 µM de ATP, 10 mM de MnCl₂, 2,5 % de DMSO, 0,05 % de BSA, e 200 ng/ml de His6-Tie2cD. Para as determinações de IC₅₀, os ensaios foram conduzidos como descrito acima mas em placas Costar High Binding de 96 reservatórios (Cat # 3703) e com os volumes duplicados. Uma curva de resposta de dose de 10 pontos foi gerada para cada composto. A reação da cinase foi deixada processar a 37°C por 20 minutos. O anticorpo de detecção, o anticorpo N1-EU anti-fosfotirosina (PT66) (Wallac #AD0041), foi adicionado a 1:2000 diluído em tampão de bloco [3 % de BSA em TBS com 0,05 % de Tween-20 (TBST)]. Depois de incubação de uma hora a 37°C, 50 µl de solução de realce (Wallac #1244-105) foi adicionado e a placa foi suavemente agitada. A fluorescência da solução resultante foi depois medida usando o modo de fluorescência resolvido pelo tempo (TRF) na Leitora Multilabel (Victor2 Modelo # 1420-018 ou Envision Modelo # 2100). Os dados de inibição foram analisados usando ActivityBase e as curvas de IC₅₀ foram geradas usando XLFit. As referências citadas são como segue: 1. Angeles, T. S., Steffler, C., Bartlett, B. A., Hudkins, R. L., Stephens, R. M., Kaplan, D. R., e Dionne, C. A. (1996)

Enzyme-linked immunosorbent assay for trkA tyrosine kinase activity. *Anal. Biochem*, 236, 49-55.

2. Rotin, D., Margolis, B., Mohammadi, M., Daly, R. J., Daum, G., Li, N., Fischer, E. H., Burgess, W. H., Ullrich, A., Schlessinger, J.
5 (1992) SH2 domains prevent tyrosine dephosphorylation of the EGF receptor: identification of Tyr992 as the high-affinity binding site for SH2 domains of phospholipase C- γ . *EMBO J.* 11, 559-567.

Dosagem e Formulação

Para os propósitos terapêuticos, os compostos da presente
10 invenção podem ser administrados por qualquer meio que resulte no contato do agente ativo com o sítio do agente de ação no corpo do paciente. Os compostos podem ser administrados por quaisquer meios convencionais disponíveis para o uso em combinação com produtos farmacêuticos, como
15 agentes terapêuticos individuais ou em combinação com outros agentes terapêuticos, tais como, por exemplo, analgésicos. Os compostos da presente invenção são preferivelmente administrados em quantidade terapeuticamente eficaz para o tratamento das doenças e distúrbios aqui descritos a um paciente em necessidade deste.

Uma quantidade terapeuticamente eficaz pode ser facilmente
20 determinada pelo diagnosticador atendente, como uma pessoa habilitada na técnica, pelo uso de técnicas convencionais. A dose eficaz variará dependendo de vários fatores, incluindo o tipo e grau de progressão da doença ou distúrbio, a situação de saúde global do paciente particular, a eficácia biológica relativa do composto selecionado, da formulação do agente ativo
25 com excipientes apropriados, e da via de administração. Tipicamente, os compostos são administrados em níveis de dosagem mais baixos, com um aumento gradual até que o efeito desejado seja obtido.

As faixas de dosagem típicas são de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 100 mg/kg de peso corporal por dia, com uma dose preferida de

- cerca de 0,01 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal por dia. Uma dose diária preferida para adultos humanos inclui cerca de 25, 50, 100 e 200 mg, e uma dose equivalente em uma criança humana. Os compostos podem ser administrados em uma ou mais formas de dose unitária. A dose unitária varia de cerca de 1 a cerca de 500 mg administrados de uma a quatro vezes ao dia, preferivelmente de cerca de 10 mg a cerca de 300 mg, duas vezes ao dia. Em um método alternativo de descrever uma dose eficaz, uma dose unitária oral é uma que é necessária para se obter um nível no soro sanguíneo de cerca de 0,05 a 20 µg/ml em um paciente, e preferivelmente de cerca de 1 a 20 µg/ml.
- Os compostos da presente invenção podem ser formulados em composições farmacêuticas pela mistura com um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Os excipientes são selecionados com base na via escolhida de administração e prática farmacêutica padrão, como descrito, por exemplo, em Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20^a ed.; Gennaro, A. R., Ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Filadélfia, PA, 2000. As composições podem ser formuladas para controlar e/ou retardar a liberação do(s) agente(s) ativo(s), como em formulações de dissolução rápida, liberação modificada, ou liberação prolongada. Tais composições de liberação controlada ou liberação prolongada podem utilizar, por exemplo polímeros de lactídeo biocompatíveis, biodegradáveis, copolímeros de lactídeo/glicolídeo, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, ou outras matrizes poliméricas sólidas ou semi-sólidas conhecidas na técnica.
- As composições podem ser preparadas para a administração pelos meios orais; meios parenterais, incluindo as vias intravenosas, intramusculares e subcutâneas; meios tópicos ou transdérmicos; meios transmucósicos, incluindo as vias retal, vaginal, sublingual e bucal; meios oftálmicos; ou meios de inalação. Preferivelmente as composições são preparadas para a administração oral, particularmente na forma de tabletes, cápsulas ou xaropes; para a administração parenteral, particularmente na

forma de soluções, suspensões ou emulsões líquidas; para a administração intranasal, particularmente na forma de pós, gotas nasais, ou aerossóis; ou para a administração tópica, tais como cremes, ungüentos, soluções, suspensões aerossóis, pós e outros.

- 5 Para a administração oral, os tabletes, pílulas, pós, cápsulas, trociscos e outros podem conter um ou mais dos seguintes: diluentes ou enchedores tais como amido ou celulose; aglutinantes tais como celulose microcristalina, gelatinas ou polivinilpirrolidonas; desintegrantes tais como amido ou derivados de celulose; lubrificantes tais como talco ou estearato de magnésio; deslizantes tais como dióxido de silício coloidal; agentes adoçantes
10 tais como sacarose ou sacarina; ou agentes flavorizantes tais como hortelã pimenta ou aroma de cereja. As cápsulas podem conter qualquer um dos excipientes listados antes, e podem adicionalmente conter um carregador semi-sólido ou líquido, tal como um polietileno glicol. As formas de dosagem
15 oral sólidas podem ter revestimentos de açúcar, goma laca ou agentes entéricos. As preparações líquidas podem estar na forma de suspensões, soluções, emulsões, xaropes, elixires, aquoso ou oleosos, etc., ou podem ser apresentados como um produto seco para a reconstituição com água ou outros
20 veículos adequados antes do uso. Tais preparações líquidas podem conter aditivos convencionais tais como tensoativos, agentes de suspensão, agentes emulsificantes, diluentes, adoçantes e agentes flavorizantes, corantes e preservantes.

- As composições também podem ser administradas parenteralmente. As formas farmacêuticas aceitáveis para o uso injetável
25 incluem, por exemplo, soluções ou suspensões aquosas estéreis. Os carregadores aquosos incluem misturas de álcoois e água, meios tamponados, e outros. Os solventes não aquosos incluem álcoois e glicóis, tais como etanol e polietileno glicóis; óleos, tais como óleos vegetais; ácidos graxos e ésteres de ácido graxo e outros. Outros componentes podem ser adicionados

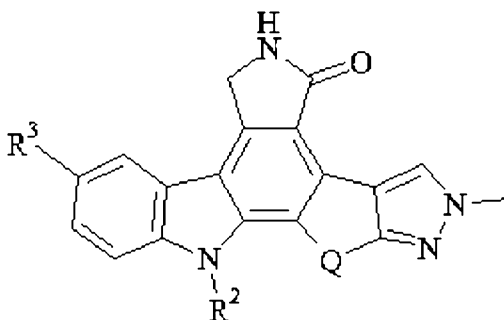
incluindo tensoativos; tais como hidroxipropilcelulose; agentes isotônicos, tais como cloreto de sódio; reabastecedores de fluido e nutrientes; reabastecedores de eletrólito; agentes que controlam a liberação dos compostos ativos, tais como monoestearato de alumínio e vários copolímeros; agentes antibacterianos, tais como clorobutanol ou fenol; tampões, e outros. As preparações parenterais podem ser encerradas em ampolas, seringas descartáveis ou frascos de dose múltipla. Outros sistemas de liberação parenteral potencialmente úteis para os compostos ativos incluem partículas de copolímero de etileno-acetato de vinila, bombas osmóticas, sistemas de infusão implantáveis e lipossomas.

Outros modos possíveis de administração incluem formulações para a inalação, que incluem meios tais como pó seco, aerossol ou gotas. Elas podem ser soluções aquosas contendo, por exemplo, éter polioxietileno-9-laurílico, glicocolato e desoxicolato ou soluções oleosas para a administração na forma de gotas nasais ou como um gel a ser intranasalmente aplicado. As formulações para o uso tópico estão na forma de um unguento, creme ou gel. Tipicamente estas formas incluem um carregador, tal como petrolato, lanolina, álcool estearílico, polietileno glicóis, ou suas combinações, e um agente emulsificador, tal como lauril sulfato de sódio, ou um agente formador de gel, tal como tragacanto. As formulações adequadas para a administração transdérmica podem ser apresentadas como emplastos separados, como em um sistema de reservatório ou micro-reservatório, sistema controlado por difusão de adesivo ou um sistema do tipo dispersão de matriz. As formulações para a administração bucal incluem, por exemplo caramelos ou pastilhas e também incluem uma base aromatizada, tal como sacarose ou acácia e outros excipientes tais como glicocolato. As formulações adequadas para a administração retal são preferivelmente apresentadas como supositórios de dose unitária, com um carregador com base sólida, tal como manteiga de cacau, e podem incluir um salicilato.

Como aqueles habilitados na técnica avaliarão, numerosas modificações e variações da presente invenção são possíveis considerando-se as divulgações acima. Portanto é entendido que dentro do escopo das reivindicações anexas, a invenção pode ser praticada de outro modo do que aqui especificamente descrito, e o escopo da invenção é intencionado a abranger todas de tais variações.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que é da Fórmula V:



em que:

R^2 é H, C_1 - C_8 alquila, C_2 - C_8 alquenila, C_2 - C_8 alquinila, C_3 - C_{10}

5 cicloalquila;

R^3 é $NR^{11}R^{32}$ ou $NR^{11}R^{33}$

Q é CH_2CH_2 ;

R^{10} é C_1 - C_4 alquila, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , $NR^{31A}R^{31B}$, NO_2 ,

OR^{30} ou OCF_3 ;

10 R^{11} é H ou C_1 - C_4 alquila;

R^{30} é H ou C_1 - C_4 alquila;

R^{31A} e R^{31B} são cada um independentemente H ou C_1 - C_4

alquila;

R^{32} é fenil ou naftil substituído ou não substituído, em que os

15 ditos substituintes são de um a três grupos R^{10} ;

R^{33} é heteroarila de 5 a 10 membros substituída ou não

substituída, em que os substituintes são de um a três grupos R^{10} ;

ou forma de sal farmacologicamente aceitável deste.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado

20 pelo fato de que R^3 é $NR^{11}R^{32}$.

3. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado

pelo fato de que R^3 é NHR^{32} .

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado

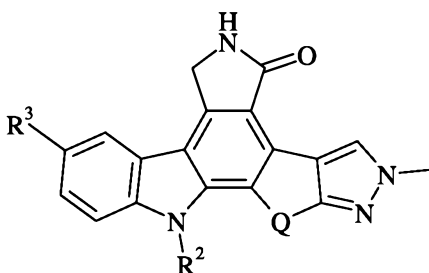
pelo fato de que R^3 é $NR^{11}R^{33}$.

5. Composto de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que R^3 é NHR^{33} .

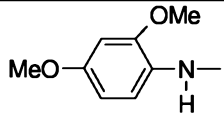
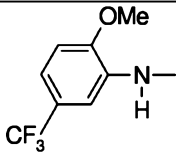
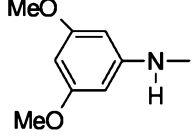
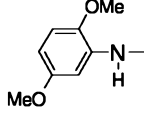
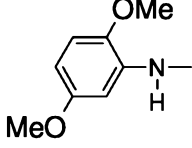
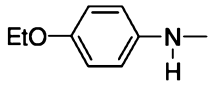
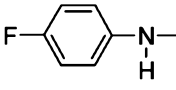
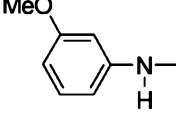
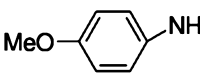
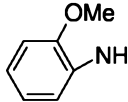
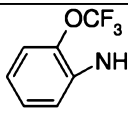
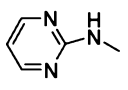
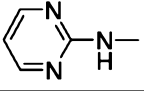
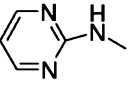
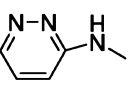
6. Composto de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que R^{33} é heteroarila de 5 a 10 membros não substituída.

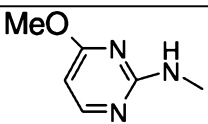
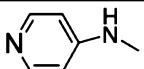
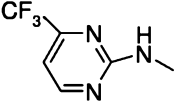
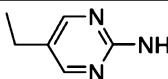
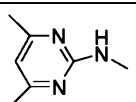
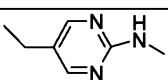
5

7. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que os compostos são selecionados de acordo com a tabela seguinte:

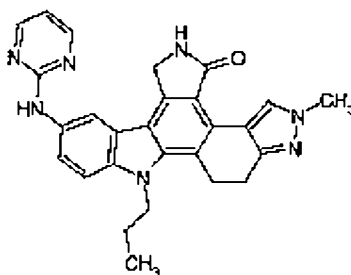


R^3	R^2	Q
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH(CH_3)_2$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_2CH_2

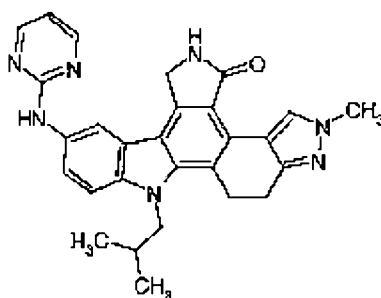
R³	R²	Q
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
		CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂
	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂
	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂

R³	R²	Q
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2CH_2
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_2CH_2

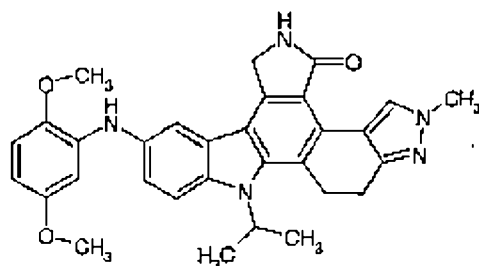
8. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é



5 9. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é



10. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é



11. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido na reivindicação 1 e pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável.

12. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação

5 11, caracterizada pelo fato de que o composto como definido na reivindicação 1 é:

