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

(11) BR 112012026249-1 B1

(22) Data do Depósito: 15/04/2011

(45) Data de Concessão: 17/08/2021

(54) Título: COMPOSTO, FORMULAÇÃO RADIOFARMACÊUTICA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DO COMPOSTO, MISTURA, MÉTODOS DE COLETAR DADOS PARA O DIAGNÓSTICO DE UMA DOENÇA OU CONDIÇÃO ASSOCIADAS COM AMILOIDE, DE DETERMINAR A EXTENSÃO DE CARGA AMILOIDOGÊNICA DE PLACAS EM UM TECIDO E/OU UM FLUIDO CORPORAL, DE COLETAR DADOS PARA DETERMINAR UMA PREDISPOSIÇÃO A UMA DOENÇA OU CONDIÇÃO ASSOCIADAS COM AMILOIDE EM UM PACIENTE, DE COLETAR DADOS PARA MONITORAR A DOENÇA RESIDUAL MÍNIMA EM UM PACIENTE SEGUINDO O TRATAMENTO COM UM ANTICORPO OU UMA COMPOSIÇÃO DE VACINA, DE COLETAR DADOS PARA PREDIZER CAPACIDADE DE REAÇÃO DE UM PACIENTE SENDO TRATADO COM UM ANTICORPO OU UMA COMPOSIÇÃO DE VACINA, E, KIT DE TESTE

(51) Int.Cl.: C07D 209/14; C07D 401/14; C07D 471/04; C07D 495/04; A61K 31/437; (...).

(30) Prioridade Unionista: 16/04/2010 EP 10160223.3; 17/11/2010 EP 10191616.1.

(73) Titular(es): AC IMMUNE SA.

(72) Inventor(es): HEIKO KROTH; COTINICA HAMEL; PASCAL BENDERITTER; WOLFGANG FROESTL; NAMPALLY SREENIVASACHARY; ANDREAS MUHS.

(86) Pedido PCT: PCT EP2011056068 de 15/04/2011

(87) Publicação PCT: WO 2011/128455 de 20/10/2011

(85) Data do Início da Fase Nacional: 11/10/2012

(57) Resumo: COMPOSTO, FORMULAÇÃO RADIOFARMACÊUTICA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DO COMPOSTO, MISTURA, MÉTODOS DE COLETAR DADOS PARA O DIAGNÓSTICO DE UMA DOENÇA OU CONDIÇÃO ASSOCIADAS COM AMILOIDE, DE DETERMINAR A EXTENSÃO DE CARGA AMILOIDOGÊNICA DE PLACAS EM UM TECIDO E/OU UM FLUIDO CORPORAL, DE COLETAR DADOS PARA DETERMINAR UMA PREDISPOSIÇÃO A UMA DOENÇA OU CONDIÇÃO ASSOCIADAS COM AMILOIDE EM UM PACIENTE, DE COLETAR DADOS PARA MONITORAR A DOENÇA RESIDUAL MÍNIMA EM UM PACIENTE SEGUINDO O TRATAMENTO COM UM ANTICORPO OU UMA COMPOSIÇÃO DE VACINA, DE COLETAR DADOS PARA PREDIZER CAPACIDADE DE REAÇÃO DE UM PACIENTE SENDO TRATADO COM UM ANTICORPO OU UMA COMPOSIÇÃO DE VACINA, E, KIT DE TESTE. A presente invenção diz respeito a novos compostos que podem ser utilizados no tratamento de um grupo de distúrbios e anormalidades associadas com proteína amiloide, tal como doença de Alzheimer e de doenças ou condições associadas com as proteínas semelhantes a amiloide. Os compostos da presente invenção também podem ser usados no tratamento de doenças oculares associadas com anormalidades/mudanças patológicas nos tecidos do sistema visual. A presente invenção ainda diz respeito a composições farmacêuticas que compreendem estes compostos e ao uso destes compostos para a preparação de medicamentos para o tratamento ou (...).

COMPOSTO, FORMULAÇÃO RADIOFARMACÊUTICA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DO COMPOSTO, MISTURA, MÉTODOS DE COLETAR DADOS PARA O DIAGNÓSTICO DE UMA DOENÇA OU CONDIÇÃO ASSOCIADAS COM AMILOIDE, DE DETERMINAR A EXTENSÃO DE CARGA AMILOIDOGÊNICA DE PLACAS EM UM TECIDO E/OU UM FLUIDO CORPORAL, DE COLETAR DADOS PARA DETERMINAR UMA PREDISPOSIÇÃO A UMA DOENÇA OU CONDIÇÃO ASSOCIADAS COM AMILOIDE EM UM PACIENTE, DE COLETAR DADOS PARA MONITORAR A DOENÇA RESIDUAL MÍNIMA EM UM PACIENTE SEGUINDO O TRATAMENTO COM UM ANTICORPO OU UMA COMPOSIÇÃO DE VACINA, DE COLETAR DADOS PARA PREDIZER CAPACIDADE DE REAÇÃO DE UM PACIENTE SENDO TRATADO COM UM ANTICORPO OU UMA COMPOSIÇÃO DE VACINA, E, KIT DE TESTE

Campo da Invenção

[001] A presente invenção diz respeito a novos compostos que podem ser utilizados no tratamento de um grupo de distúrbios e anormalidades associadas com a proteína amiloide, tal como doença de Alzheimer e de doenças ou condições associadas com proteínas semelhantes a amiloide. A presente invenção ainda diz respeito a composições farmacêuticas que compreendem estes compostos e ao uso destes compostos para a preparação de medicamentos para o tratamento de doenças ou condições associadas com proteínas amiloides ou semelhantes a amiloide. Um método de tratar doenças ou condições associadas com proteínas amiloides ou semelhantes a amiloide também é divulgado.

[002] Os compostos da presente invenção também podem ser usados no tratamento de doenças oculares associadas com anormalidades/mudanças patológicas nos tecidos do sistema visual, particularmente associados com anormalidades/mudanças patológicas relacionadas com beta amiloide nos

tecidos do sistema visual, tal como degradação neuronal. As ditas anormalidades patológicas podem ocorrer, por exemplo, em tecidos diferentes do olho, tal como o córtex visual que leva a déficits visuais corticais; a câmara anterior e o nervo ótico levando ao glaucoma; as lentes levando à catarata devido à deposição de beta-amiloide; o vítreo levando à amiloidose ocular; a retina levando à degeneração retinal primária e degeneração macular, por exemplo, degeneração macular relacionada com a idade; o nervo ótico levando ao agrupamento do nervo ótico, neuropatia ótica e neurite ótica e a córnea levando à distrofia em treliça.

Fundamentos da invenção

[003] Muitas doenças de envelhecimento são fundamentados com base em ou associados com proteínas amiloides ou semelhantes a amiloide e são caracterizados, em parte, pela formação de depósitos extracelulares de material amiloide ou semelhante a amiloide que contribui com a patogênese, bem como a progressão da doença. Estas doenças incluem, mas não são limitados, distúrbios neurológicos tal como doença de Alzheimer (AD), doenças ou condições caracterizadas por uma perda de capacidade de memória cognitiva tal como, por exemplo, deterioração cognitiva branda (MCI), demência do corpo de Lewy, síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditária com amiloidose (tipo Dutch); o complexo de Guam Parkinson-Demência. Outras doenças que são fundamentadas em ou associadas com proteínas semelhantes a amiloide são paralisia supranuclear progressiva, esclerose múltipla; doença de Creutzfeld Jacob, doença de Parkinson, demência relacionada com HIV, ALS (esclerose lateral amiotrófica), miosite do corpo de inclusão (IBM), Diabetes de Início no Adulto; amiloidose cardíaca senil; tumores endócrinos e outras doenças, incluindo doenças oculares associadas com amiloide que alvejam os tecidos diferentes do olho, tal como o córtex visual, incluindo déficits visuais corticais; a câmara anterior e o nervo ótico, incluindo glaucoma; as lentes, incluindo catarata devido à

deposição de beta-amiloide; o vítreo, incluindo amiloidose ocular; a retina, incluindo degeneração retinal primárias e degeneração macular, em particular degeneração macular relacionada com a idade; o nervo ótico, incluindo agrupamento do nervo ótico, neuropatia ótica e neurite ótica e a córnea, incluindo distrofia em treliça.

[004] Embora a patogênese destas doenças possa ser diversa, seus depósitos característicos frequentemente contêm muitos constituintes moleculares divididos. A um grau significante, isto pode ser atribuível à ativação local de caminhos pró-inflamatórios, desse modo, levando à deposição concorrente de componentes de complemento ativado, reagentes de fase aguda, moduladores imunes e outros mediadores inflamatórios.

[005] A doença de Alzheimer (AD) é um distúrbio neurológico primariamente pensado ser causado pelas placas amiloides, um acúmulo de depósito anormal de proteínas no cérebro. O tipo mais frequente de amiloide encontrado no cérebro de indivíduos afetados é composto primariamente de fibrilas Aβ. A evidência científica demonstra que um aumento na produção e acúmulo de proteína beta-amiloide em placas leva à morte de célula nervosa, que contribui com o desenvolvimento e progressão de AD. A perda de células nervosas em áreas cerebrais estratégicas, por sua vez, causa a redução nos neurotransmissores e deterioração da memória. As proteínas principalmente responsável pela formação de placa incluem proteína precursora de amiloide (APP) e duas presenilinas (presenilina I e presenilina II). A clivagem sequencial da proteína precursora de amiloide (APP), que é constitutivamente expressada e catabolizada na maioria das células, pelas enzimas β e γ secretase leva à liberação de um peptídeo Aβ de aminoácido de 39 a 43. A degradação de APPs provavelmente aumenta a sua propensão par a agregação em placas. Este é especialmente o fragmento Aβ(1-42) tendo uma propensão alta de formação de agregados devido a dois resíduos de aminoácido muito hidrofóbicos em seu terminal C. O fragmento Aβ(1-42) é, portanto, acreditado

estar principalmente envolvido e responsável pelo início de formação de placa neurítica em AD e ter, portanto, um potencial patológico alto. Portanto, existe uma necessidade de moléculas específicas que podem alvejar e difundir a formação de placa amiloide.

[006] Os sintomas de AD manifestam-se lentamente e o primeiro sintoma pode ser apenas esquecimento brando. Neste estágio, os indivíduos podem, esquecer eventos recentes, atividades, os nomes de pessoas ou coisas familiares e podem não ser capazes de resolver problemas matemáticos simples. Quando a doença progride, os sintomas são mais facilmente observados e tornam-se sérios fazem com que a pessoa com AD ou seus membros familiares a buscar ajuda médica. Os sintomas de estágio brando de AD incluem esquecer como realizar tarefas simples tal como arrumar-se e desenvolver problemas com a fala, entendimento, leitura ou escrita. Os pacientes com AD em estágio posterior podem tornar-se ansiosos ou agressivos, podem desviar-se de cada e ultimamente necessário cuidado total.

[007] Presentemente, a única maneira definitiva para diagnosticar AD é identificar placas e cargas em tecido cerebral em uma autópsia após a morte do indivíduo. Portanto, os médicos podem apenas realizar um diagnóstico de AD “possível” ou “provável” enquanto a pessoa ainda está viva. Usando-se os métodos correntes, os médicos podem diagnosticar AD corretamente até 90 por cento do tempo usando-se diversas ferramentas para diagnosticar AD “provável”. Os médicos perguntam questões sobre a saúde geral da pessoa, problemas médicos passados e o histórico de quaisquer dificuldades da pessoa em realizar atividades diárias. Os testes comportamentais de memória, resolução de problemas, atenção, contagem e linguagem fornecem informação sobre a degeneração cognitiva e testes médicos, tais como testes de sangue, urina, ou fluido espinhal e varreduras cerebrais podem fornecer informação adicional.

[008] O controle de AD consiste de tratamentos com base em

medicação e sem base em medicação. Os tratamentos visados na mudança do curso subjacente da doença (atraso ou reverso da progressão) também foi grandemente mal sucedido. As medicinas que restauram o déficit (defeito) ou mau funcionamento, nos mensageiros químicos das células nervosas (neurotransmissores), em particular, os inibidores de colinesterase (ChEIs) tal como tacrina e Rivastigmina, foram mostrados melhorar os sintomas. Os ChEIs impedem a degradação de neurotransmissores, desse modo, aumentando a quantidade de mensageiros químicos disponíveis para transmitir os sinais nervosos no cérebro.

[009] Para algumas pessoas, nos estágios precoces e médios da doença, os medicamentos tacrina (COGNEX®, Morris Plains, NJ), donepezil (ARICEPT®, Tokyo, JP), rivastigmina (EXELON®, East Hanover, NJ) ou galantamina (REMINYL®, New Brunswick, NJ) podem ajudar a evitar sintomas de tornar pior por um tempo limitado. Um outro medicamento, memantina (NAMENDA®, New York, NY), foi aprovado para o tratamento de AD moderado a grave. As medicações também estão disponíveis para indicar as manifestações psiquiátricas de AD. Também, alguns medicamentos podem ajudar a controlar sintomas comportamentais de AD, tal como insônia, agitação, vagueação, ansiedade e depressão. O tratamento destes sintomas frequentemente torna os pacientes mais confortáveis e torna seu cuidado mais fácil para os cuidadores. Infelizmente, a despeito de avanços de tratamento significantes que mostram que esta classe de agentes é consistentemente melhor do que um placebo, a doença continua a progredir e o efeito médio no funcionamento mental foi apenas modesto. Muitos dos medicamentos usados na medicação contra AD tal como, por exemplo, ChEIs também tem efeitos colaterais que incluem disfunção gastrointestinal, toxicidade do fígado e perda de peso.

[0010] As outras doenças que são fundamentada em ou associadas com o acúmulo e depósito de proteína semelhante a amiloide são deterioração

cognitiva branda, demência do corpo de Lewy (LBD), esclerose lateral amiotrófica (ALS), miosite do corpo de inclusão (IBM) e degeneração macular, em particular degeneração macular relacionada com a idade (AMD).

[0011] A deterioração cognitiva branda (MCI) é um termo geral mais comumente definido como um distúrbio de memória sutil mas mensurável. Uma pessoa com MCI experimenta problemas de memória maiores do que o normalmente esperado com envelhecimento, mas não mostra outros sintomas de demência, tal como julgamento ou raciocínio prejudicado.

[0012] A demência do corpo de Lewy (LBD) é um distúrbio neurodegenerativo que pode ocorrer em pessoas mais idosas do que 65 anos de idade, que tipicamente causa sintomas de deterioração cognitiva (pensamento) e mudanças comportamentais anormais. Os sintomas podem incluir deterioração cognitiva, sinais neurológicos, distúrbio do sono e insuficiência autonômica. A deterioração cognitiva é a característica presente de LBD na maioria dos casos. Os pacientes têm episódios recorrentes de confusão que piora progressivamente. A flutuação em capacidade cognitiva é frequentemente associada com graus de mudança de atenção e vigilância. A deterioração cognitiva e as flutuações de pensamento podem variar em minutos, horas ou dias.

[0013] A esclerose lateral amiotrófica (ALS) é caracterizada pela degeneração de neurônios motores superiores e inferiores. Em alguns pacientes com ALS, demência ou afasia podem estar presentes (ALS-D). A demência é mais comumente uma demência frontotemporal (FTD) e muitos destes casos têm inclusões positivas de ubiquitina, tau-negativas em neurônios do giro dentado e camadas superficiais dos lobos frontais e temporais.

[0014] A miosite de corpo de inclusão (IBM) é uma doença paralisante usualmente observada em pessoas em idade superior a 50 anos de idade, em que as fibras musculares desenvolvem a inflamação e começam a atrofiar - mas em que o cérebro é poupado e os pacientes retêm seu intelecto

total. Duas enzimas envolvidas na produção de proteína amiloide-ß foram observadas serem aumentados dentro das células musculares de pacientes com sua doença muscular progressiva mais comum de pessoas mais idosas, em que o amiloide-ß também é aumentado.

[0015] A degeneração macular é uma doença ocular comum que causa a deterioração da mácula, que é a área central da retina (o tecido fino como papel na parte de trás do olho foram células sensíveis à luz que enviam sinais visuais ao cérebro). A visão aguçada, clara, 'à frente' é processada pela mácula. O dano à mácula resulta no desenvolvimento de pontos cegos e visão borrada ou distorcida. A degeneração macular relacionada com a idade (AMD) é uma causa principal de deterioração visual nos Estados Unidos e para pessoas com mais de 65 anos de idade é a causa principal de cegueira legal entre caucasianos. Aproximadamente 1,8 milhões de americanos com 40 anos de idade e mais velhos avançaram para AMD e outros 7,3 milhões de pessoas com AMD intermediário estão em risco substancial para a perda de visão. O governo estima que em 2020 existirão 2,9 milhões de pessoas com AMD avançado. As vítimas de AMD são frequentemente surpreendidas e frustradas para encontrar como pouco é conhecido sobre as causas e tratamento desta condição cegante.

[0016] Existem duas formas de degeneração macular: degeneração macular seca e degeneração macular úmida. A forma seca, em que as células da mácula começam a quebrar-se lentamente, é diagnosticada em 85 por cento dos casos de degeneração macular. Ambos os olhos são usualmente afetados pelo AMD seco, embora o olho possa perder a visão enquanto o outro olho permanece não afetado. O agrupamento, que são depósitos amarelos sob uma retina, são sinais precoces comuns de AMD. O risco de desenvolver AMD seco avançado ou AMD úmido aumenta quando o número ou tamanho dos agrupamentos aumenta. É possível para o AMD seco avançar e causar perda de visão sem voltar para a forma úmida da doença; entretanto, também é

possível para o AMD seco de estágio precoce mudar subitamente para a forma úmida.

[0017] A forma úmida, embora responda apenas por 15 por cento dos casos, resulta em 90 por cento da cegueira e é considerada AMD avançado (não existe estágio precoce ou intermediário de AMD úmido). O AMD úmido é sempre precedido pelas formas secas da doença. Quando a forma seca piora, algumas pessoas começam a ter vasos sanguíneos anormais que se desenvolvem por trás da mácula. Estes vasos são muito frágeis e vazarão fluido e sangue (em consequência, a degeneração macular úmida), que causa dano rápido à mácula.

[0018] A forma seca de AMD inicialmente, causará, de maneira frequente, visão levemente embaçada. O centro da visão, em particular, pode então tornar-se embaçada e sua região desenvolve-se mais quando a doença progride. Nenhum sintoma pode ser observado se apenas um olho é afetado. Em AMD úmido, as linhas retas podem parecer onduladas e a perda de visão central pode ocorrer rapidamente.

[0019] O diagnóstico de degeneração macular tipicamente envolve um exame ocular detalhado, teste de acuidade visual e um exame do fundo do olho usando-se um procedimento denominado fundoscopia para ajudar no diagnóstico de AMD e - se for suspeito de AMD úmido - angiografia de fluoresceína também pode ser realizada. Se o AMD seco atingir os estágios avançados, não existe tratamento corrente para evitar a perda de visão. Entretanto, uma fórmula de dose especificamente alta de antioxidantes e zinco pode atrasar ou evitar AMD intermediário de progredir ao estágio avançado. Macugen® (injeção de pegaptanib sódico), fotocoagulação a laser e terapia fotodinâmica pode controlar o desenvolvimento de vaso sanguíneo anormal e sangramento na mácula, que é útil para algumas pessoas que têm AMD úmido; entretanto, a visão que já está perdida não será restaurada por estas técnicas. Se a visão já estiver perdida, existem cuidados para visão baixa que

podem ajudar a melhorar a qualidade de vida.

[0020] Um dos primeiros sinais precoces de degeneração macular relacionada com a idade (AMD) é o acúmulo de depósitos extracelulares conhecidos como agrupamentos entre a lâmina basal de um epitélio pigmentado retinal (RPE) e membrana de Bruch (BM). Estudos recentes conduzidos por Anderson *et al.* Confirmaram que o agrupamento contém beta amiloide (Experimental Eye Research 78 (2004) 243-256).

[0021] Os príons causam doenças neurodegenerativas, tais como paraplexia enzoótica dos ovinos em ovelhas, encefalopatia espongiforme bovina em gado e doença de Creutzfeldt-Jacob em seres humanos. O único componente conhecido da partícula é a isoforma de paraplexia enzoótica dos ovinos da proteína, PrPSc. Embora os príons multipliquem-se, não existe evidência de que estes contenham ácido nucleico. O PrPSc é derivado da proteína celular não infecciosa, PrPC por um processo de pós-tradução durante o qual o PrPC sofre uma mudança conformacional profunda.

[0022] A proteína da paraplexia enzoótica dos ovinos PrPSc tem um papel crítico na degeneração neuronal e durante o desenvolvimento da doença sofre uma transição de três estágios como segue: PrPC (isoforma celular normal de proteína) - PrPSc: forma infecciosa (isoforma de paraplexia enzoótica dos ovinos de proteína) - proteína PrP27-30.

[0023] Uma tal cascata de eventos ocorre durante o desenvolvimento da doença de Creutzfeldt-Jacob (CJD), Kuru, Síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS), insônia familiar fatal no homem, paraplexia enzoótica dos ovinos em ovelhas e cabras, encefalopatia em marta e encefalopatia espongiforme bovina no gado.

[0024] A proteína não tóxica celular (PrPC) é uma sialoglicoproteína de peso molecular 33000 a 35000 que é expressada de maneira predominante nos neurônios. Nas doenças mencionadas acima, a PrPC é convertida em uma forma alterada (PrPSc), que é distinguível de seu homólogo normal por sua

resistência relativa à digestão de protease. A PrPSc acumula-se no sistema nervoso central de animais e indivíduos afetados e de núcleo resistente à protease agrega-se extracelularmente.

[0025] A amiloidose não é uma entidade de doença simples mas em vez disso, um grupo diverso de processos de doença progressivas caracterizados por depósitos de tecido extracelular de uma proteína semelhante a amido cerosa denominada amiloide, que se acumula em um ou mais órgãos ou sistemas corporais. Quando os depósitos de amiloide se formam, estes começam a interferir com a função normal do órgão ou sistema do corpo. Existem pelo menos 15 tipos diferentes de amiloidose. As formas principais são amiloidose primária sem amiloidose secundária antecedente conhecida seguindo alguma outra condição e amiloidose hereditária.

[0026] A amiloidose secundária ocorre em pessoas que têm uma infecção crônica ou doença inflamatória, tal como tuberculose, uma infecção bacteriana denominada febre mediterrânea familiar, infecções ósseas (osteomielite), artrite reumatoide, inflamação de intestino delgado (ileíte granulomatosa), doença de Hodgkin e mal de Hansen.

[0027] O glaucoma é um grupo de doenças do nervo ótico que envolve a perda de células de gânglio (RGCs) em um padrão característico de neuropatia ótica. O glaucoma é frequentemente, mas não sempre, acompanhado por um aumento na pressão ocular, que pode ser um resultado do bloqueio da circulação de aquoso ou sua drenagem.

[0028] Embora a pressão intraocular aumentada seja um fator de risco significante para o desenvolvimento de glaucoma, nenhum início de pressão intraocular pode ser definido, o que pode ser determinante para a causa do glaucoma.

[0029] O dano também pode ser causado pelo fornecimento de sangue deficiente às fibras do nervo ótico vital, uma fraqueza na estrutura do nervo e/ou um problema na saúde das fibras nervosa por si só.

[0030] O glaucoma não tratado leva ao dano permanente do nervo ótico e perda de campo visual resultante, que pode progredir para cegueira.

[0031] Os RGCs são as células nervosas que transmitem os sinais visuais do olho para o cérebro. Caspase-3 e Caspase-8, duas enzimas principais no processo apoptótico, são ativadas no processo que leva à apoptose de RGCs. A caspase-3 cliva a proteína precursora de amiloide (APP) para a produção de fragmentos neurotóxicos, incluindo Amiloide β. Sem o efeito protetor de APP, o acúmulo de amiloide β em uma camada de célula de gânglio retinal resulta na morte de RGCs e perda irreversível de visão.

[0032] Os tipos diferentes de glaucomas são classificados como glaucomas de ângulo aberto, se a condição for crônica ou glaucomas de ângulo fechado, se o glaucoma ocorrer de maneira repentina. O glaucoma usualmente afeta ambos os olhos, mas a doença pode progredir mais rapidamente em um olho do que no outro.

[0033] O glaucoma de ângulo aberto crônico (COAG), também conhecido como glaucoma de ângulo aberto primário (POAG), é o tipo mais comum de glaucoma. O COAG é causado pelo bloqueio microscópico na rede trabecular, que diminui a drenagem do fluxo aquoso no canal de Schlemm e aumenta a pressão intraocular (IOP). O POAG usualmente afeta ambos os olhos e está fortemente associado com a idade e com um histórico familiar positivo. Sua frequência aumenta em pessoas idosas quando o mecanismo de drenagem ocular pode tornar-se gradualmente coagulado com a idade. O aumento na pressão intraocular em pacientes afetados pelo glaucoma crônico de ângulo aberto não está acompanhado por quaisquer sintomas até a perda ser sentida na área visual central.

[0034] O glaucoma de fechamento de ângulo agudo (AACG) ou glaucoma de ângulo fechado é um tipo relativamente raro de glaucoma caracterizado por um aumento súbito na pressão intraocular de 35 a 80 mmHg, levando a dor severa e perda irreversível de visão. O aumento de

pressão súbito é causado pelo fechamento do ângulo de filtragem e bloqueio dos canais de drenagem. Indivíduos com ângulos estreitos têm um risco aumentado quanto ao fechamento súbito do ângulo. O AACG usualmente ocorre monocularmente, mas o risco existe em ambos os olhos. Idade, catarata e pseudoesfoliação também são fatores de risco visto que estes estão associados com o aumento das lentes e compactação ou estreitamento do ângulo. Um ataque de glaucoma súbito pode estar associado com a dor ocular severa e dor de cabeça, olho inflamado, náusea, vômitos e visão embaçada.

[0035] O glaucoma de mecanismo combinado ou misto é uma mistura ou combinação de glaucoma de ângulo aberto e fechado. Este afeta pacientes com ACG agudo cujo ângulo abre após a iridotomia a laser, mas que continua a requerer as medicações para o controle de IOP, bem como pacientes com POAG ou glaucoma pseudoesfoliativo que desenvolve-se gradualmente estreitando-se o ângulo.

[0036] O glaucoma de tensão normal (NTG), também conhecido como glaucoma de tensão baixa (LTG), é caracterizado pelo dano do nervo ótico progressivo e perda de visão periférica similar Àquela vista em outros tipos de glaucoma; entretanto, a pressão intraocular está na faixa normal ou ainda abaixo da normal.

[0037] O glaucoma congênito (infantil) é um tipo hereditário relativamente raro de glaucoma de ângulo aberto. O desenvolvimento insuficiente da área de drenagem resulta em uma pressão aumentada no olho que pode levar à perda de visão a partir do dano do nervo ótico e a um olho aumentado. O diagnóstico e o tratamento precoces são críticos para preservar a visão em crianças afetadas pela doença.

[0038] O glaucoma secundário pode resultar de um dano ocular, inflamação na íris do olho (irite), diabetes, catarata ou uso de esteroides em indivíduos suscetíveis ao uso de esteroides. O glaucoma secundário também pode estar associado com o deslocamento retinal ou oclusão ou bloqueio da

veia retinal.

[0039] O glaucoma pigmentar é caracterizado pelo deslocamento de grânulos de pigmento da íris. Os grânulos causam bloqueio do sistema de drenagem do olho, levando à pressão intraocular elevada e dano ao nervo ótico.

[0040] O glaucoma esfoliativo (pseudoesfoliação) é caracterizado pelos depósitos de material escamoso na cápsula anterior e no ângulo do olho. O acúmulo do material escamoso bloqueia o sistema de drenagem e aumenta a pressão do olho.

[0041] O diagnóstico do glaucoma pode ser feito usando-se vários testes. A tonometria determina a pressão no olho medindo-se o tônus ou firmeza de sua superfície. Diversos tipos de tonômetros estão disponíveis para este teste, o mais comum sendo o tonômetro de aplanação. A paquimetria determina a espessura da córnea que, por sua vez, mede a pressão intraocular. A gonioscopia permite o exame do ângulo de filtragem e a área de drenagem do olho. A gonioscopia também pode determinar se os vasos sanguíneos anormais podem estar bloqueando a drenagem do fluido aquoso fora do olho. A oftalmoscopia permite o exame do nervo ótico e pode detectar a queda da camada de fibra nervosa ou mudanças no disco ótico ou indentação (sangria) desta estrutura, o que pode ser causado pela pressão intraocular aumentada ou queda axonal. A gonioscopia também é útil na estimativa da mudança ao nervo do fluxo sanguíneo deficiente ou pressão intraocular aumentada. O teste de campo visual mapeia o campo de visão, subjetivamente, o que pode detectar sinais de dano glaucomatoso ao nervo ótico. Isto é representado pelos padrões específicos de perda de campo visual. A tomografia de coerência ocular, uma medição objetiva de perda da camada de fibra nervosa, é realizada olhando-se a espessura da camada fibrosa de nervo ótico (alterada no glaucoma) por intermédio de um diferencial na transmissão de luz através do tecido axonal danificado.

[0042] O agrupamento do nervo ótico são solidificações globulares de proteína e sais de cálcio que são considerados representar as secreções através de estruturas vasculares alteradas de maneira congênita que afetam a camada de fibra nervosa axonal. Estes acúmulos ocorrem na camada de fibra nervosa peripapilar e são sentidos danificar a camada de fibra nervosa diretamente por compressão ou indiretamente através das interrupções do fornecimento vascular da camada de fibra nervosa. Estes usualmente tornam-se visíveis após a primeira década de vida em indivíduos afetados. Isto ocorre mais preferivelmente em ambos os olhos mas também afeta um olho e pode causar perda branda de visão periférica em muitos anos.

[0043] A neuropatia ótica é uma doença caracterizada pelo dano ao nervo ótico causado por desmielinação, bloqueio do fornecimento de sangue, deficiências nutricionais ou toxinas. As neuropatias óticas desmielinantes (ver, neurite ótica abaixo) são tipicamente causadas por um processo desmielinante subjacente, tal como esclerose múltipla. O bloqueio do fornecimento de sangue, conhecido como neuropatia ótica isquêmica, pode levar à morte ou à disfunção de células nervosas óticas. A neuropatia ótica isquêmica não arterítica usualmente ocorre em pessoas com idade média. Os fatores de risco incluem pressão sanguínea alta, diabetes e aterosclerose. A neuropatia ótica isquêmica arterítica usualmente ocorre em pessoas mais idosas seguindo a inflamação das artérias (arterite), particularmente, a artéria temporal (arterite temporal). A perda de visão pode ser rápida ou desenvolver-se gradualmente em 2 a 7 dias e o dano pode ser a um ou ambos os olhos. Em pessoas com neuropatia ótica causada pela exposição a uma toxina ou a uma deficiência nutricional, usualmente, ambos os olhos são afetados.

[0044] Cerca de 40 % das pessoas com neuropatia ótica isquêmica não arterítica experimentam melhora espontânea durante o tempo. A neuropatia ótica isquêmica não arterítica é tratada pelo controle da pressão sanguínea, diabetes e níveis de colesterol. A neuropatia ótica isquêmica

arterítica é tratada com doses altas de corticosteroides para evitar a perda de visão no segundo olho.

[0045] A neurite ótica está associada com perda de visão branda ou grave em um ou ambos os olhos e pode ser causada por um processo desmielinante sistêmico (ver acima), infecção viral, vacinação, meningite, sífilis, esclerose múltipla e inflamação intraocular (uveíte). O movimento ocular pode ser doloroso e a visão pode se deteriorar com episódios repetidos. O diagnóstico envolve o exame das reações das pupilas e determinação se o disco ótico está dilatado. A formação de imagem por ressonância magnética (MRI) pode mostrar evidência de esclerose múltipla ou, raramente, um tumor que comprime o nervo ótico, caso no qual a visão melhora uma vez que a pressão do tumor é aliviada. A maioria dos casos de neurite ótica melhora em alguns meses sem tratamento. Em alguns casos, o tratamento com corticosteroides intravenosos pode ser necessário.

[0046] Uma catarata é uma opacidade que desenvolve-se nas lentes cristalinas do olho ou em seu envelope. As cataratas tipicamente causam perda de visão progressiva e pode causar cegueira se deixadas não tratadas. Na Catarata Morgagnian, o córtex da catarata se liquefaz de maneira progressiva para formar um fluido branco leitoso e pode causar inflamação grave se a cápsula das lentes romper e vazar. Se deixada não tratada, a catarata também pode causar glaucoma facomórfico. As cataratas podem ser congênitas por natureza ou causadas por diversos fatores genéticos, idade avançada, exposição de ultravioleta de período longo, exposição à radiação, diabetes, dano ocular e trauma físico.

[0047] A cirurgia extra-capsular (ECCE) é o tratamento eficaz para o tratamento da catarata. Na cirurgia, a lente é removida, mas a maioria das cápsulas das lentes é deixada intacta. A facoemulsão, uma incisão pequena na lateral da córnea, é tipicamente usada para quebrar as lentes antes da extração.

[0048] A amiloidose ocilar é um distúrbio hereditário associado com

Polineuropatua Amiloidótica Familiar Tipo I (FAP) e caracterizado pelos vasos conjuntivos anormais, ceratoconjuntivite sicca, anormalidades pupilares e, em alguns casos, opacidades vítreas e glaucoma secundário. FAP tipo I está associado com as mutações em transtiretina (TTR), uma proteína de plasma tetramérico (pré-albumina) sintetizada no fígado, um epitélio de pigmento retinal 2 e plexo tecoroide do cérebro. As mutações diferentes fazem com que a transtiretina polimerize em uma estrutura dobrada de fibrila amiloide, levando à amiloidose hereditária. A mutação mais frequente é TTR-met303, em que a metionina substitui a valina na posição 30 em transtiretina.

[0049] O FAP tipo IV está associado com distrofia corneal de treliça (LCD). A distrofia corneal de treliça é uma amiloidose corneal usualmente bilateral primária inerente caracterizada pela presença de linhas de treliça refrativas com um contorno duplo no estroma corneal. A LCD tipo I (Biber-Haab-Dimmer) é um distúrbio corneal bilateralmente simétrico dominante autossômico caracterizado pela presença de linhas de treliça finas translúcidas numerosas com pontos brancos e turvamento leve nas camada superficiais e medianas do estroma central. Os sintomas começam durante a primeira e a segunda décadas de vida, causando uma perda progressiva da visão. A maioria dos pacientes requer um transplante corneal com 40 anos deidade. A LCD tipo II está associada com amiloidose sistêmica (síndrome de Meretoja) e é caracterizada pela presença de linhas de treliça grossas no limbo, córnea central e estroma. A visão não é afetada até mais tarde na vida. A LCD tipo III afeta pessoas com idade média e está caracterizada pela presença de linhas de treliça grossas que se estendem de limbo a limbo. A LCD tipo III A é caracterizada pelo acúmulo de depósitos de amiloide no estroma e a presença de faixas de amiloide entre o estroma e a camada de Bowman. A LCD tipo III A difere da LCD tipo III por causa da presença de erosões corneais, a ocorrência em brancos e o padrão hereditário dominante autossômico.

[0050] A síndrome de Down (DS) ou trissomia 21 é o distúrbio

genético mais comum com uma incidência de cerca de 1:700 nascidos vivos e está frequentemente associado com várias anormalidades congênitas. O distúrbio que é causado pela presença de um cromossomo 21 extra, está associado com os depósitos prematuros da proteína amiloide-beta formadora de placa e desenvolvimento de doença de Alzheimer pela idade mediana. Além disso, muitas pessoas afetadas por DS sofrem de catarata começando na infância e podem sofrer de glaucoma congênito. Visto que o gene para proteína precursora de amiloide, que é clivado para formar amiloide beta, está localizado no membro longo de cromossomo 21 em humanos, superexpressão deste gene pode levar a níveis aumentados de proteína precursora de amiloide e deposição de amiloide na síndrome de Down.

[0051] Não existe cura para o glaucoma. As medicações para o tratamento de glaucoma incluem agentes que diminuem a produção do humor aquoso no olho, tal como beta bloqueadores (Timoptic, Betoptic), inibidores de anidrase carbônica (Trusopt, Azopt) e alfa agonistas (Alphagan, Iopidine) e agentes que redirecionam a drenagem do humor aquoso através de um caminho diferente no fundo do olho, tal como prostaglandina (Xalatan). As cirurgias a laser incluem trabeculoplastia, um procedimento que deixa o olho mais eficientemente. De acordo com a Glaucoma Foundation, quase 80 % dos pacientes respondem bem o bastante ao procedimento para atrasar ou ainda evitar cirurgia. Entretanto, a pressão aumenta novamente nos olhos de metade dos pacientes dentro de dois anos após a cirurgia, de acordo com o National Eye Institute. A cirurgia incisional é realizada se a medicação e os tratamentos a laser iniciais foram mal sucedidos na redução da pressão dentro do olho. Um tipo de cirurgia, a trabeculectomia, cria uma abertura na parede do olho de modo que o humor aquoso possa drenar. Entretanto, cerca de um terço de pacientes de trabeculectomia desenvolvem catarata dentro de cinco anos, de acordo com a Glaucoma Foundation. Se a trabeculectomia falhar, procedimentos incisionais adicionais incluem colocar um tubo de drenagem

no olho entre a córnea e a íris e o uso de um tratamento com laser ou congelamento para destruir o tecido no olho que forma o humor aquoso. A cirurgia pode salvar a visão remanescente no paciente mas não melhora a visão. A visão pode, realmente, piorar seguindo a cirurgia.

[0052] A degeneração macular relacionada com a idade (AMD) é uma causa principal de cegueira entre caucasianos com mais de 65 anos de idade. Embora muito progresso tenha sido feito ultimamente na pesquisa da degeneração, não existem tratamentos que salvem da morte de células neuronais que ocorre durante o curso da doença. Não existem tratamentos definitivos para outras doenças oculares associadas com a degradação neuronal relacionada com amiloide beta, tal como déficits visuais corticais, agrupamento do nervo ótico, neuropatia ótica, neurite ótica, amiloidose ocular e distrofia em treliça.

[0053] Os depósitos de amiloide tipicamente contêm três componentes. As fibrilas de proteína de amiloide que contam com cerca de 90 % do material amiloide, compreende um de diversos tipos diferentes de proteínas. Estas proteínas são capazes de dobrar nas denominadas fibrilas de lâmina na “forma de beta”, uma configuração de proteína única que apresenta locais de ligação para vermelho Congo nas propriedades de tingimento únicas da proteína amiloide. Além disso, os depósitos de amiloide estão intimamente associados com o componente de amiloide P (pentagonal) (AP), uma glicoproteína relacionada com o amiloide P de soro normal P (SAP) e com glicosaminoglicanos sulfatados (GAG), carboidratos complexos de tecido conectivo.

[0054] Um desenvolvimento em torno do tratamento da doença de Alzheimer e doenças de príon foi o projeto de moléculas que ligam a conformação de lâmina β anormal de Aβ e PrP, respectivamente, desse modo, evitando a agregação destas moléculas. A conformação de lâmina β de peptídeos é caracterizada em que as ligações de hidrogênio são formadas em

um padrão regular entre os filamentos de aminoácido vizinhos. Esta disposição leva a uma estrutura tridimensional estável. Os receptores de ligação H (grupo C = O) e doadores de ligação H (grupo NH) alternam em peptídeos de lâmina β de ocorrência natural com os átomos a serem ligados estando grosseiramente em uma linha. Dentro de cada filamento de aminoácido, as distâncias entre os doadores de ligação H e os receptores de ligação H vizinhos estão dentro de faixas específicas. Em particular, a distância entre o doador de ligação H (grupo NH) e o receptor de ligação H (grupo C = O) dentro de um resíduo de aminoácido é de 3,5 a 4,0 Å. A distância entre o receptor de ligação H (grupo C = O) de um resíduo de aminoácido e o doador de ligação H (grupo NH) do seguinte resíduo de aminoácido que participam da ligação interfilamento é e 2,6 a 2,9 Å. Em outras palavras, as distâncias entre os doadores de ligação doador de ligação H vizinhos e receptores de ligação H dentro de um filamento de aminoácido alternativo entre as seguintes faixas:

doador de ligação H (aminoácido 1) - receptor de ligação H (aminoácido 1) = 3,5 a 4,0 Å;

receptor de ligação H (aminoácido 1) - doador de ligação H 2 (aminoácido 2) = 2,6 a 2,9 Å.

[0055] Os ligantes que são projetados para a ligação das lâminas β idealmente têm uma ordem de doadores de ligação H e receptores de ligação H que é complementar à ordem de doadores de ligação H e receptores de ligação H nos filamentos de aminoácido da lâmina β.

[0056] O WO 2007/002433 descreve certos derivados de pirrolo[2,3-B]piridina que são estabelecidos serem adequados como inibidores da proteína cinase.

[0057] Foi um objetivo da presente invenção fornecer compostos que podem ser utilizados no tratamento de doenças ou condições associadas com proteínas amiloides ou semelhantes a amiloide, incluindo amiloidose. Os

compostos devem ser capazes de passar a barreira de sangue-cérebro. Além disso, estes devem ser farmaceuticamente aceitáveis, em particular, estes devem ter propriedades mutagênicas ou carcinogênicas ou ser metabolicamente instável.

[0058] Um outro objetivo da invenção é fornecer opções de tratamento melhoradas para pacientes afetados por doenças oculares associadas com anormalidades/mudanças patológicas nos tecidos do sistema visual, particularmente associados com anormalidades/mudanças patológicas relacionadas com amiloide-beta nos tecidos do sistema visual, tal como, por exemplo, degradação neuronal. As ditas anormalidades patológicas podem ocorrer, por exemplo, e tecidos diferentes do olho, tal como o córtex visual levando a déficits visuais corticais; a câmara anterior e o nervo ótico que leva ao glaucoma; as lentes que levam à catarata devido à deposição de beta-amiloide; o vítreo levando à amiloidose ocular; a retina levando à degeneração retinal primária e degeneração macular, por exemplo, degeneração macular relacionada com a idade; o nervo ótico levando à agrupamento do nervo ótico, neuropatia ótica e neurite ótica e a córnea levando à distrofia em treliça.

[0059] Os presentes inventores observaram surpreendentemente que estes objetivos podem ser atingidos pelos compostos da fórmula geral (I) como descrito a seguir.

Sumário da invenção

[0060] Consequentemente, a presente invenção diz respeito a um composto da fórmula geral (I).

[0061] Em um aspecto adicional, a presente invenção diz respeito a uma composição farmacêutica ou uma formulação radiofarmacêutica que compreende um composto da fórmula geral (I).

[0062] Ainda, um outro aspecto da presente invenção diz respeito ao uso de um composto da fórmula geral (I) para a preparação de um

medicamento para o tratamento de doenças ou condições associadas com proteínas amiloides ou semelhantes a amiloide, incluindo amiloidose.

[0063] Também é divulgado aqui, um método de tratar doenças ou condições associadas com proteínas amiloides ou semelhantes a amiloide, que compreende administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento, uma quantidade eficaz de um composto da fórmula geral (I).

[0064] Ainda, um outro aspecto da presente invenção diz respeito ao uso de um composto da fórmula geral (I) para a preparação de um medicamento para o tratamento ou alívio dos efeitos de doenças oculares associadas com anormalidades/mudanças patológicas nos tecidos do sistema visual.

[0065] Também é divulgado aqui um método de tratar ou aliviar os efeitos de doenças oculares associadas com anormalidades/mudanças patológicas nos tecidos do sistema visual que compreende administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento, uma quantidade eficaz de um composto da fórmula geral (I).

[0066] As doenças oculares associadas com anormalidades/mudanças patológicas nos tecidos do sistema visual estão particularmente associadas com anormalidades/mudanças patológicas relacionadas com beta amiloide nos tecidos do sistema visual, tal como, por exemplo, degradação neuronal. As ditas anormalidades patológicas podem ocorrer, por exemplo, em tecidos oculares diferentes, tais como o córtex visual levando à déficits visuais corticais; a câmara anterior e o nervo ótico levando à glaucoma; as lentes levando à catarata devido à deposição de beta-amiloide; o vítreo levando à amiloidose ocular; a retina levando à degeneração retinal primária e degeneração macular, por exemplo, degeneração macular relacionada com a idade; o nervo ótico levando à agrupamento do nervo ótico, neuropatia ótica e neurite ótica e a córnea levando à distrofia em treliça.

[0067] Em um outro aspecto, a invenção diz respeito a uma mistura

(tal como uma composição farmacêutica) que compreende um composto de acordo com a presente invenção e opcionalmente pelo menos um composto biologicamente ativo adicional e/ou um carregador farmaceuticamente aceitável e/ou um diluente e/ou um excipiente. A substância biologicamente ativa adicional pode ser um composto usado na medicação de doenças ou distúrbios que são causados por ou associados com proteínas amiloides ou semelhantes a amiloide incluindo amiloidose, um grupo de doenças ou distúrbios associados com amiloide ou proteína semelhante a amiloide tal como a proteína Aβ envolvida na doença de Alzheimer.

[0068] A substância ou composto biologicamente ativos adicionais podem exercer seu efeito biológico pelo mesmo mecanismo ou similar como o composto de acordo com a invenção ou por um mecanismo não relacionados de ação ou por uma multiplicidade de mecanismos relacionados e/ou não relacionados de ação.

[0069] Um método de coletar dados para o diagnóstico de uma doença ou condição associadas com amiloide em uma amostra ou paciente também é divulgado compreendendo:

(a) colocar uma amostra ou uma parte corporal específica suspeita de conter uma proteína amiloide em contato com um composto de acordo com a presente invenção;

(b) permitir que o composto ligue-se à proteína amiloide;

(c) detectar o composto ligado à proteína e

(d) correlacionar opcionalmente a presença ou ausência do composto que liga-se com a proteína amiloide com a presença ou ausência de proteína amiloide na amostra ou parte corporal específica ou área.

[0070] Uma outra forma de realização da presente invenção é um método de determinar a extensão de carga amiloidogênica de placas em um tecido e/ou um fluido corporal que compreende:

(a) fornecer uma amostra representativa do tecido e/ou fluido

corporal sob investigação;

(b) testar a amostra quanto à presença de proteína amiloide com um composto de acordo com a presente invenção;

(c) determinar a quantidade do composto ligado à proteína amiloide e

(d) calcular a carga de placas no tecido e/ou fluido corporal.

[0071] Um outro aspecto diz respeito a um método de coletar dados para determinar uma predisposição a uma doença ou condição associadas com amiloide em um paciente que compreende detectar a ligação específica de um composto de acordo com a presente invenção a uma proteína amiloide em uma amostra ou *in situ* que compreende as etapas de:

(a) colocar a amostra ou uma parte corporal específica ou área corporal suspeita de conter a proteína amiloide em contato com um composto de acordo com a presente invenção, cujo composto liga-se especificamente à proteína amiloide;

(b) permitir que o composto ligue-se à proteína amiloide para formar um complexo de composto/proteína;

(c) detectar a formação do complexo de composto/proteína;

(d) correlacionar opcionalmente a presença ou ausência do complexo de composto/proteína com a presença ou ausência de proteína amiloide na amostra ou parte corporal específica ou área; e

(e) comparar opcionalmente a quantidade do complexo de composto/proteína a um valor de controle normal.

[0072] Ainda, um outro aspecto da presente invenção é um método de coletar dados para monitorar a doença residual mínima em um paciente seguindo o tratamento com um anticorpo ou uma composição de vacina, em que o método compreende:

(a) colocar uma amostra ou uma parte corporal específica suspeita de conter uma proteína amiloide em contato com um composto de

acordo com a presente invenção, cujo composto liga-se especificamente à proteína amiloide;

(b) permitir que o composto ligue-se à proteína amiloide para formar um complexo de composto/proteína;

(c) detectar a formação do complexo de composto/proteína;

(d) correlacionar opcionalmente a presença ou ausência do complexo de composto/proteína com a presença ou ausência de proteína amiloide na amostra ou parte corporal específica ou área corporal; e

(e) comparar opcionalmente a quantidade do complexo de composto/proteína a um valor de controle normal.

[0073] Um método de coletar dados para predizer capacidade de reação de um paciente sendo tratado com um anticorpo ou uma composição de vacina também é descrito compreendendo:

(a) colocar uma amostra ou uma parte corporal específica suspeita de conter uma proteína amiloide em contato com um composto de acordo com a presente invenção, cujo composto liga-se especificamente à proteína amiloide;

(b) permitir que o composto ligue-se à proteína amiloide para formar um complexo de composto/proteína;

(c) detectar a formação do complexo de composto/proteína;

(d) correlacionar opcionalmente a presença ou ausência do complexo de composto/proteína com a presença ou ausência de proteína amiloide na amostra ou parte corporal específica ou área corporal; e

(e) comparar opcionalmente a quantidade do complexo de composto/proteína a um valor de controle normal.

[0074] Um outro aspecto da presente invenção é um kit de teste para a detecção e diagnóstico de uma doença ou condição associadas com amiloide que compreende um composto de acordo com a presente invenção.

[0075] Em um outro aspecto da presente invenção, um composto de

acordo com a presente invenção é para o uso na inibição da agregação de proteína, em particular para o uso na inibição da agregação de A□1-42, agregação de Tau ou agregação de alfa-sinucleína

[0076] Em um aspecto da invenção, o uso do composto de acordo com a presente invenção é divulgado para a preparação de um medicamento para (a) reduzir a carga de placa β-amiloide e/ou (b) inibir a formação de placas β-amiloides e/ou (c) retardar o aumento da carga amiloide no cérebro de um paciente.

[0077] Uma forma de realização da invenção fornece um método de (a) reduzir a carga de placa β-amiloide e/ou (b) inibir a formação de placas β-amiloides e/ou (c) retardar o aumento da carga amiloide no cérebro de um indivíduo que compreende administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento, uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a presente invenção.

[0078] Ainda em uma outra forma de realização um composto de acordo com a presente invenção é para o uso (a) na redução do carga de placa β-amiloide e/ou (b) a inibição da formação de placas β-amiloides e/ou (c) o atraso do aumento da carga de amiloide no cérebro de um paciente.

[0079] De acordo com um outro aspecto, a presente invenção diz respeito ao uso do composto de acordo com a presente invenção para a preparação de um medicamento para reter ou aumentar capacidade de memória cognitiva em um paciente que sofre de deterioração de memória.

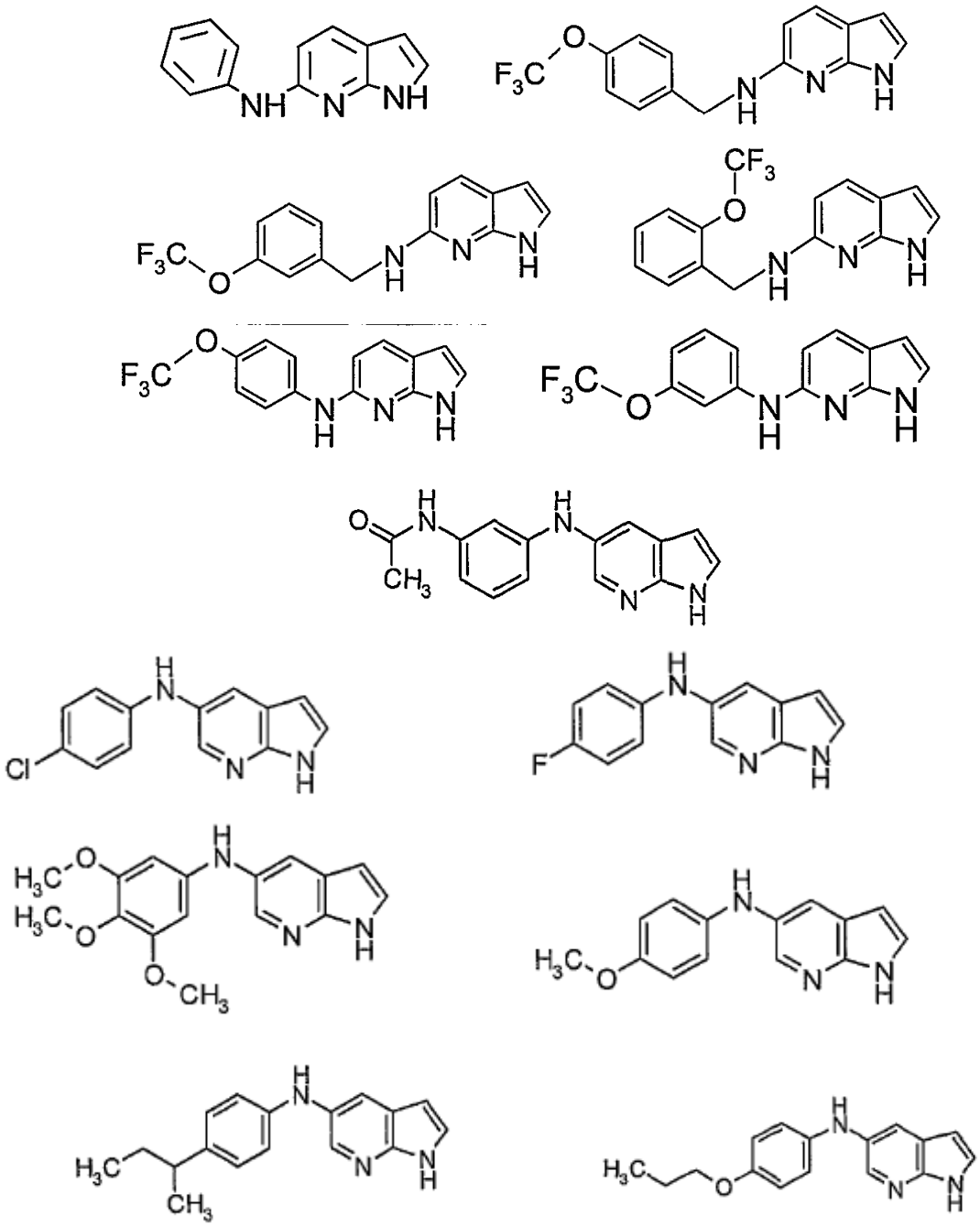
[0080] De acordo com um outro aspecto, a presente invenção fornece um método de reter ou aumentar capacidade de memória cognitiva em um paciente que sofre de deterioração de memória que compreende administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento, uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a presente invenção.

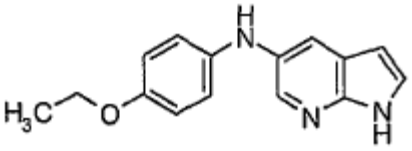
[0081] Ainda, um outro aspecto da presente invenção diz respeito a um composto de acordo com a presente invenção para o uso na retenção ou

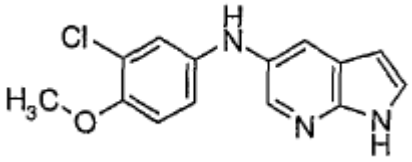
aumento de capacidade de memória cognitiva em um paciente que sofre de deterioração de memória.

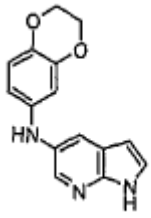
[0082] As formas de realização preferidas da invenção são resumidas nas reivindicações anexas.

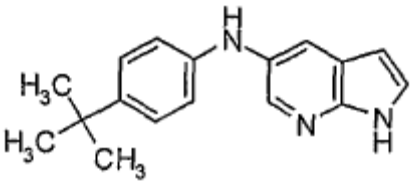
[0083] Os compostos individuais que são conhecidos do WO 2007/002433 não estão incluídos no escopo das reivindicações que se relacionam com os compostos ou com a composição farmacêutica. Os compostos são, por exemplo, listados a seguir:

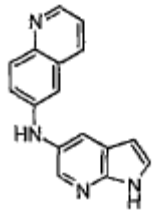


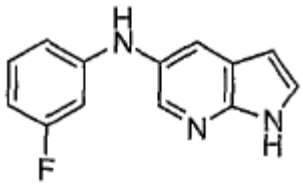


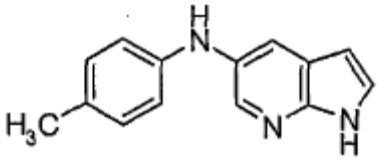


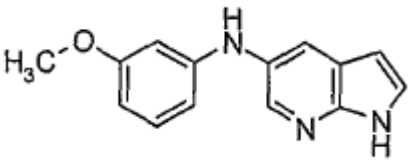


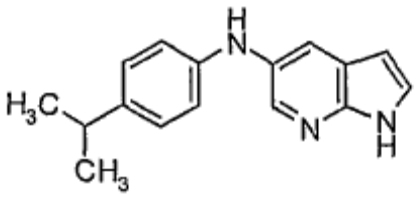


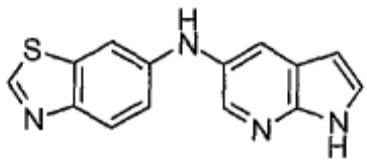


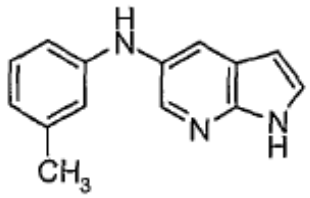


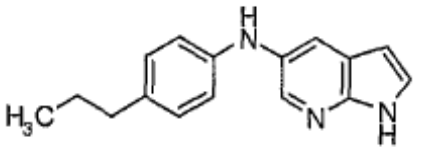


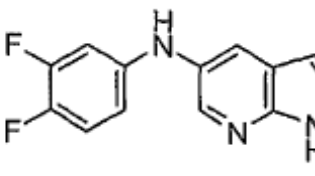


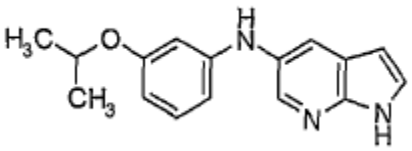


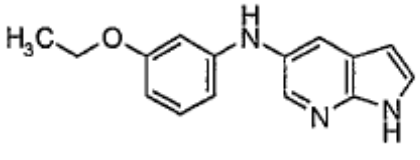


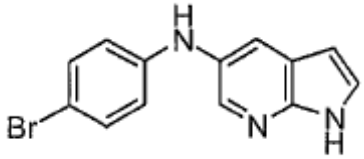


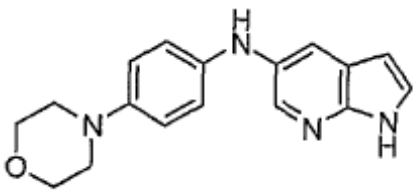


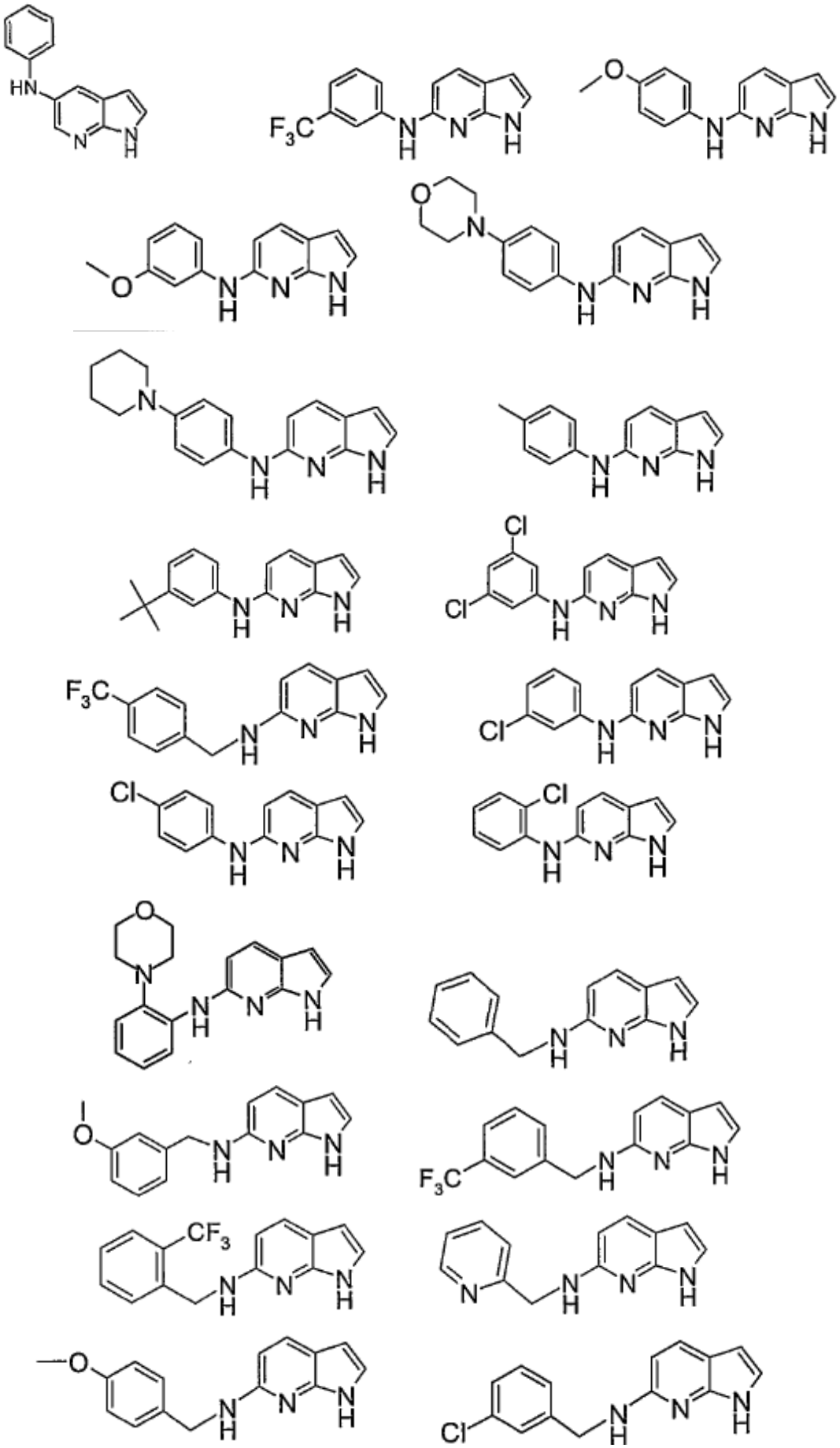


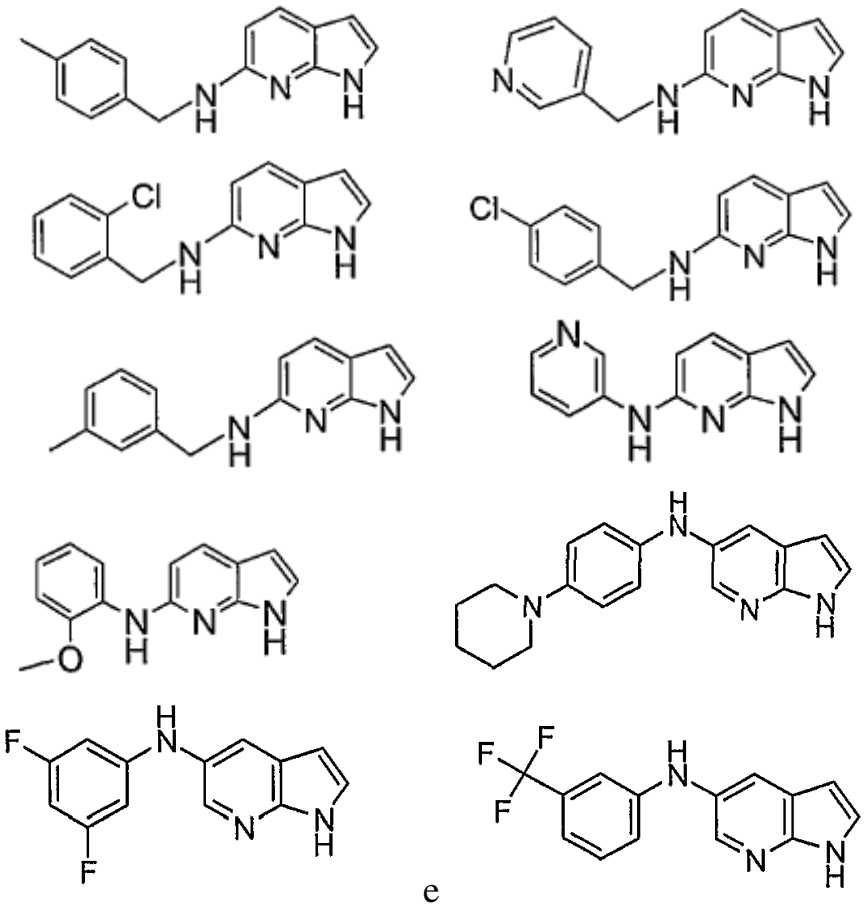












e .

[0084] Estes compostos podem estar incluídos no escopo das outras reivindicações ou estes podem ser desaprovados a partir do escopo das outras reivindicações. Os compostos podem ser desaprovados sozinhos, em combinação de dois ou mais ou todos os compostos podem estar desaprovados a partir de qualquer uma das outras reivindicações.

Breve descrição das figuras

[0085] A Figura 1 mostra a quantificação de imunofluorescência de 6E10 cortical (a e b) e hipocampal (c e d).

[0086] Nas Figuras 2A e 2B, os camundongos transgênicos APPV171I que foram tratados com PBS e ACI-636 foram analisados.

[0087] A Figure 3 mostra a separação de precursor protegido por Boc do composto 26 por HPLC quiral.

[0088] A Figure 4 mostra o enantiômero precoce após a separação.

[0089] A Figura 5 mostra a separação após o enantiômero tardio.

[0090] A Figure 6 mostra a mistura racêmica (sais de ácido

diclorídrico) antes da cristalização.

[0091] A Figura 7 mostra o enantiômero de eluição precoce A (sal de ácido diclorídrico) após a cristalização.

[0092] A Figura 8 mostra o enantiômero de eluição tardia B (sal do ácido diclorídrico) após a cristalização.

[0093] A Figura 9 mostra o precursor protegido por Boc do composto 214b derivado do diastereoisômero tardio.

[0094] A Figura 10 mostra o precursor protegido por Boc de 214a derivado do diastereoisômero precoce.

[0095] A Figura 11 mostra os dados de ^{1}H-RMN do diastereoisômero precoce (apenas região aromática, impurezas presentes na região de 7,1 a 7,3 ppm).

[0096] A Figura 12 mostra os dados de ^{1}H-RMN do diastereoisômero tardio (apenas região aromática, impurezas presentes na região 7,1 a 7,3 ppm).

Definições

[0097] Dentro do significado do presente pedido, as seguintes definições aplicam-se:

[0098] "Alquila" refere-se a uma porção orgânica saturada que consiste de átomos de carbono e de hidrogênio. Os exemplos de grupos alquila adequados têm de 1 a 6 átomos de carbono, preferivelmente 1 a 4 átomos de carbono e incluem metila, etila, propila e butila.

[0099] "Cicloalquila" refere-se a uma porção orgânica cíclica que consiste de átomos de carbono e de hidrogênio. Os exemplos de grupos alquila adequados têm de 5 a 10 átomos de carbono, preferivelmente 5 ou 6 átomos de carbono e incluem ciclopentila e cicloexila.

[00100] "Heterocicloalquila" refere-se a um grupo cicloalquila como definido acima em que pelo menos um dos átomos de carbono foi substituído por um heteroátomo que é, por exemplo, selecionado de N, O ou S ou

porção contendo heteroátomo (por exemplo, N, O e/ou S). Os exemplos de grupos de heterocicloalquila possíveis incluem pirrolidina, tetraidrofurano, piperidina, etc.

[00101] "Alquenila" refere-se a uma porção orgânica que consiste de átomos de carbono e de hidrogênio que incluem pelo menos uma ligação dupla. Os exemplos de grupos alquenila adequados têm de 2 a 6 átomos de carbono, preferivelmente de 2 a 4 átomos de carbono e incluem propenila e butenila.

[00102] "Alquinila" refere-se a uma porção orgânica que consiste de átomos de carbono e de hidrogênio que inclui pelo menos uma ligação tripla. Os exemplos de grupos alquinila adequados têm de 2 a 6 átomos de carbono, preferivelmente de 2 a 4 átomos de carbono e incluem propinila e butinila.

[00103] "Arila" refere-se a uma poção orgânica aromática que consiste de átomos de carbono e de hidrogênio que preferivelmente têm de 5 a 10 átomos de carbono, mais preferivelmente 5 ou 6 átomos de carbono. Um exemplo é um anel de fenila.

[00104] "Heteroarila" refere-se a um grupo arila como definido acima em que pelo menos um dos átomos de carbono foi substituído por um heteroátomo que é, por exemplo, selecionado de N, O ou S, ou porção contendo heteroátomo (por exemplo, N, O e/ou S). Os exemplos de grupos heteroarila possíveis incluem piridina, etc.

[00105] "Alcóxi" refere-se ao grupo -O-alquila.

[00106] "Aminoalquila" refere-se ao grupo -alquil-NR^1R^2.

[00107] "Hal" ou "halogênio" refere-se a F, Cl, Br e I. Os Hal preferidos são F e Cl, mais preferivelmente F.

[00108] "Arilalquila" refere-se a um grupo aril-alquil-.

[00109] "Cicloalquilalquila" refere-se a um grupo cicloalquil-alquil-.

[00110] "Fluoroalquila" refere-se a um grupo alquila em que um ou mais átomos de hidrogênio foram substituídos por átomos de flúor.

[00111] “Haloalquila” refere-se a um grupo alquila em que um ou mais átomos de hidrogênio foram substituídos por átomos halogênios.

[00112] “Heteroarilalquila” refere-se a um grupo heteroaril-alquil-.

[00113] “Heterocicloalquilalquila” refere-se a um grupo heterocicloalquil-alquil-.

[00114] “Porções contendo heteroátomo são porções que contêm por exemplo, N, O e/ou S. Os exemplos de tais porções incluem -C(O)-, -C(O)O- e -N(R^{50})- em que R^{50} é, para cada ocorrência, independentemente selecionado do grupo que consiste de R^{20}, $S(O)_tNR^{20}R^{21}$, $S(O)_tR^{20}$, $C(O)OR^{20}$, $C(O)R^{20}C(=NR^a)NR^{20}R^{21}$, $C(=NR^{20})NR^{21}R^a$, $C(=NOR^{20})R^{21}$ e $C(O)NR^{20}R^{21}$. Exemplos específicos incluem -C(O)-, -C(O)O- e -N(R^{50})- em que R^{50} é, para cada ocorrência, independentemente selecionado do grupo que consiste de H ou alquila C_{1-4}.

[00115] Se um grupo for definido como sendo “opcionalmente substituído” pode-se ter um ou mais substituintes selecionados de Hal, alquila C_{1-6}, alcóxi C_{1-6}, -SO_2-alquila, -NH_2, -NH(alquila C_{1-6}) ou -N(alquila C_{1-6})$_2$.

[00116] Os compostos da presente invenção que têm um ou mais carbonos oticamente ativos podem existir como racematos e misturas racêmicas, estereoisômeros (incluindo misturas diastereoméricas e diastereoisômeros individuais, misturas enantioméricas e enantiômeros simples, misturas de conformadores e conformadores simples), tautômeros, atropisômeros e rotâmeros. Todas as formas isoméricas estão incluídas na presente invenção. Os compostos são descritos nesta invenção contendo ligações duplas olefínicas incluem os isômeros geométricos E e Z. Também estão incluídos nesta invenção, todas as formas de sal, polimorfos, hidratos e solvatos.

[00117] O solvente incluído nos solvatos não está particularmente limitado e pode ser qualquer solvente farmaceuticamente aceitável. Os exemplos incluem água e alcoóis C_{1-4} (tais como metanol ou etanol).

[00118] Os pacientes ou indivíduos que podem ser tratados na presente invenção são tipicamente animais, particularmente mamíferos, mais particularmente seres humanos.

[00119] As definições preferidas dadas na seção “Definição” aplicam-se a todas as formas de realização descritas abaixo a não ser que estabelecido de outra maneira.

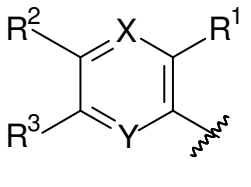
Descrição detalhada da invenção

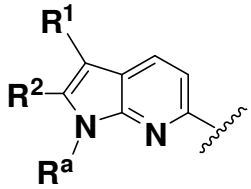
[00120] A presente invenção diz respeito a um composto da fórmula (I):

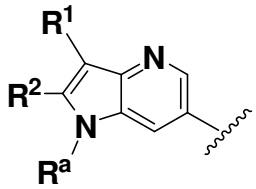
$A\text{-}L_1\text{-}B$ (I)

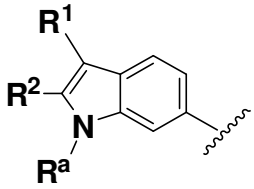
e todos os isômeros, misturas racêmicas, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, solvatos e seus polimorfos.

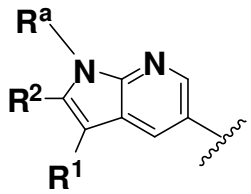
A é selecionado do grupo que consiste de:

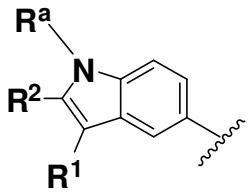

, (i)

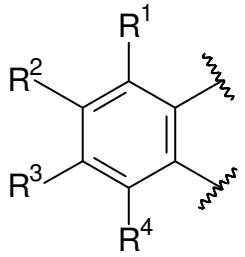

, (ii)

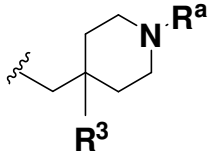

, (iii)


, (iv)

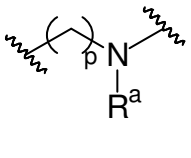

, (v)

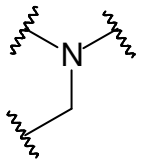

, (vi)


e (vii)


(viii)

L_1 é direcionalmente selecionado do grupo que consiste de:

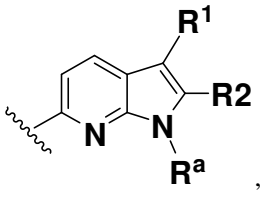

(a) e

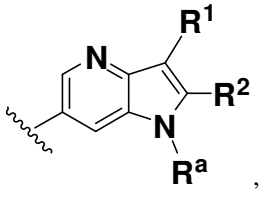

(b) .

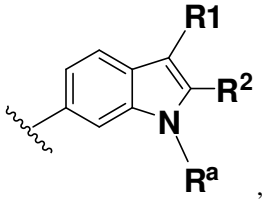
[00121] O termo “direcionalmente” significa que a ligação mostrada na esquerda da fórmula (a) e as duas ligações mostradas na esquerda da fórmula (b) são ligadas a A, enquanto a ligação mostrada na direita da fórmula (a) e a

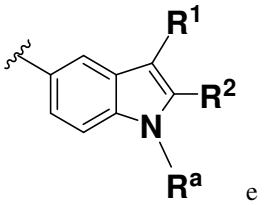
ligação mostrada na direita da fórmula (b) estão ligadas a B. Quando está imediatamente evidente para uma pessoa habilitada, a fórmula (b) deve ser apenas combinada com fórmula (vii) como a opção de A. Em uma forma de realização preferida L_1 é (a).

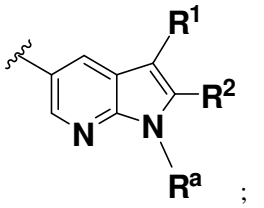
B é selecionado do grupo que consiste de:


(ix)

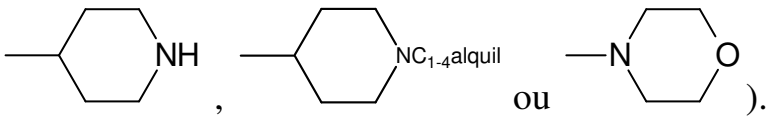

(x)


(xi)

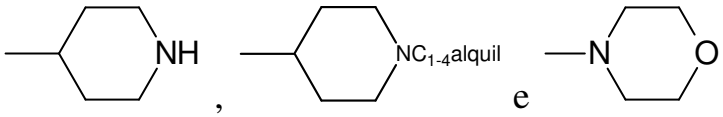

(xii) e


(xiii) ;

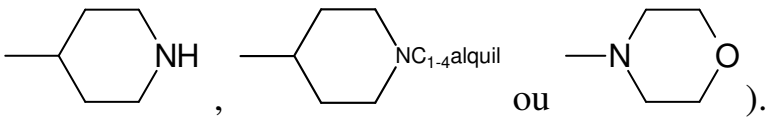
[00122] R^1 é, cada um, independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, CN, CF_3, -$CONR^{30}R^{31}$, -$N(R^{30})$-C(O)-R^{31}, alquila, -O-alquila, -C(O)O-alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila e heteroarilalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila e heteroarilalquila podem ser opcionalmente substituídos. Em uma forma de realização preferida R^1 é, cada um, independentemente selecionado de hidrogênio, halogênio (tal como F), CN, CF_3, -$CONR^{30}R^{31}$, -$N(R^{30})$-C(O)-R^{31}, -O-alquila, heterocicloalquila (tal como



mais preferivelmente R^1 é, cada um, independentemente selecionado de hidrogênio, F, CN, CF_3,

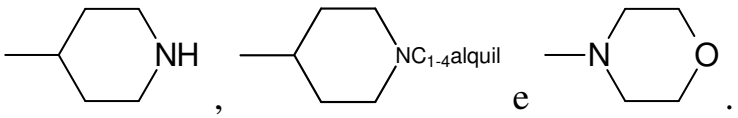


[00123] R^2 é, cada um, independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, CN, CF_3, -$CONR^{30}R^{31}$, -$N(R^{30})$-C(O)-R^{31}, alquila, -O-alquila, -C(O)O-alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila e heteroarilalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila e heteroarilalquila podem ser opcionalmente substituídos. Em uma forma de realização preferida R^2 é, cada um, independentemente selecionado de hidrogênio, halogênio (tal como F), CN, CF_3, -$CONR^{30}R^{31}$, -$N(R^{30})$-C(O)-R^{31}, -O-alquila, heterocicloalquila (tal como



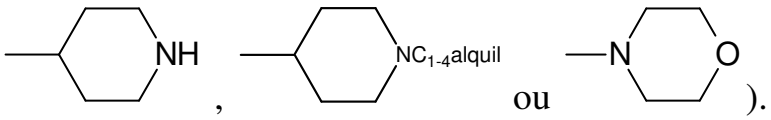
ou).

[00124] Em uma forma de realização preferida R^2 é, cada um, independentemente selecionado de hidrogênio, F, CN, CF_3, $CONR^{30}R^{31}$, -O-alquila,

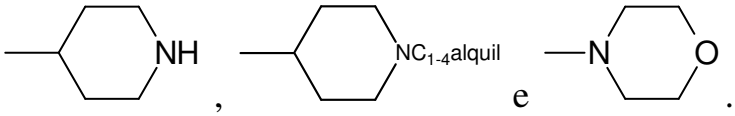


e .

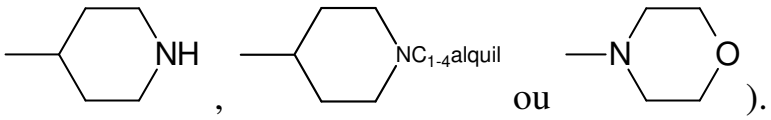
[00125] R^3 é, cada um, independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, CN, CF_3, -$CONR^{30}R^{31}$, -$N(R^{30})$-C(O)-R^{31}, alquila, -O-alquila, -C(O)O-alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila e heteroarilalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila e heteroarilalquila podem ser opcionalmente substituídos. Em uma forma de realização preferida R^3 é, cada um, independentemente selecionado de hidrogênio, halogênio (tal como F), CN, CF_3, -$CONR^{30}R^{31}$, -$N(R^{30})$-C(O)-R^{31}, -O-alquila, heterocicloalquila (tal como



mais preferivelmente R^3 é, cada um, independentemente selecionado de hidrogênio, F, -O-alquila, CF_3,

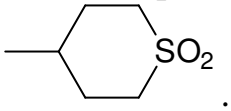


[00126] R^4 é, cada um, independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, CN, CF_3, $-CONR^{30}R^{31}$, $-N(R^{30})-C(O)-R^{31}$, alquila, -O-alquila, -C(O)O-alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila e heteroarilalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila e heteroarilalquila podem ser opcionalmente substituídos. Em uma forma de realização preferida R^4 é, cada um, independentemente selecionado de hidrogênio, halogênio (tal como F), CN, CF_3, $-CONR^{30}R^{31}$, $-N(R^{30})-C(O)-R^{31}$, -O-alquila, heterocicloalquila (tal como



mais preferivelmente R^4 é hidrogênio.

[00127] Em uma forma de realização adicional se qualquer um dos grupos $R^1/R^2/R^3/R^4$ forem adjacentes, estes podem, opcionalmente, ser tomados em conjunto e podem formar um anel de 5 a 8 membros contendo átomos de carbono e opcionalmente um ou mais heteroátomos selecionados de O, S ou N ou uma porção contendo heteroátomo (N, O e/ou S) em que o anel de 5 a 8 membros podem ser substituídos por $NR^{20}R^{21}$ ou -O-alquila, em que o alquila podem ser opcionalmente substituídos, ou por



.

[00128] Em uma forma de realização R^1 e R^2 ser tomados em conjunto

podem formar um anel de 5 a 8 membros contendo átomos de carbono tal como a anel carbocíclico de 6 membros. O anel pode ser saturado ou incluir uma ou mais ligações duplas (incluindo anéis aromáticos). Os exemplos dos grupos que podem formar um anel são $-(CH_2)_3-$ (isto é, um anel de 5 membros saturados), $-(CH_2)_4-$, $-O-(CH_2)-O-$. Estes anéis podem ser opcionalmente substituídos.

[00129] Os exemplos dos substituintes opcionais do anel de 5 a 8 membros incluem -O-alquila, -O-alquil-Hal, -O-alquil-O-alquila, -NH-alquil-O-alquila e -alquil-SO_2alquila.

[00130] R^a é, cada um, independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, haloalquila, $S(O)_tNR^{30}R^{31}$, $S(O)_tR^{30}$, $C(O)OR^{30}$, $C(O)R^{30}$ e $C(O)NR^{30}R^{31}$. Em uma forma de realização preferida R^a é hidrogênio ou alquila.

[00131] Para cada ocorrência R^b é, cada um, independentemente selecionado do grupo que consiste de: hidrogênio, halogênio, CN, CF_3, $CONR^{30}R^{31}$, alquila, -O-alquila, -C(O)O-alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila e heteroarilalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila podem ser opcionalmente substituídos. Em uma forma de realização preferida R^b é hidrogênio, halogênio (tal como F), $CONR^{30}R^{31}$ ou alquila.

[00132] Para cada ocorrência R^{20} é, cada um, independentemente selecionado do grupo que consiste de: hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila,

arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila podem ser opcionalmente substituídos. Em uma forma de realização preferida R^{20} é hidrogênio ou alquila.

[00133] Para cada ocorrência R^{21} é, cada um, independentemente selecionado do grupo que consiste de: hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila podem ser opcionalmente substituídos. Em uma forma de realização preferida R^{21} é hidrogênio ou alquila.

[00134] Em uma forma de realização R^{20} e R^{21} quando junto com o nitrogênio ao qual estes estão ligados podem formar um anel de 3 a 8 membros contendo átomos de carbono e opcionalmente um ou mais heteroátomos adicionais selecionados de O, S ou N ou uma porção contendo heteroátomo (N, O e/ou S) e em que o anel de 3 a 8 membros podem ser opcionalmente substituídos. O anel pode ser saturado ou incluir uma ou mais ligações duplas (incluindo anéis aromáticos). Em uma forma de realização, o anel é carbocíclico à parte do átomo de nitrogênio ao qual R^{20} e R^{21} estão ligados. Em uma forma de realização diferente, o anel inclui um heteroátomo adicional (tal como N ou O) além do átomo de nitrogênio ao qual R^{20} e R^{21} estão ligados.

[00135] Para cada ocorrência R^{30} é, cada um, independentemente selecionado do grupo que consiste de: hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila,

arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila podem ser opcionalmente substituídos. Em uma forma de realização preferida R^{30} é hidrogênio ou alquila.

[00136] Para cada ocorrência R^{31} é, cada um, independentemente selecionado do grupo que consiste de: hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila podem ser opcionalmente substituídos. Em uma forma de realização preferida R^{31} é hidrogênio ou alquila.

[00137] Quando um átomo de nitrogênio está presente no anel formado por $R^1/R^2/R^3/R^4$ ou o anel formado por R^{20} e R^{21}, este pode estar em qualquer forma adequada. As formas possíveis incluem -N(R^{50})- e -N = .

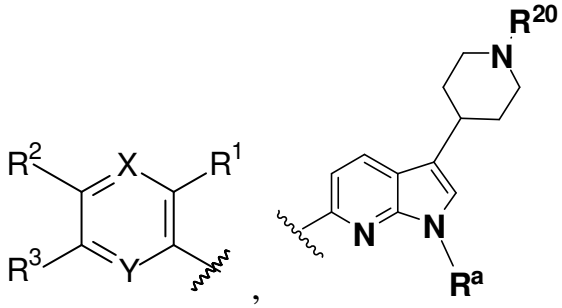
[00138] X é, cada um, independentemente selecionado do grupo que consiste de CR^b e N.

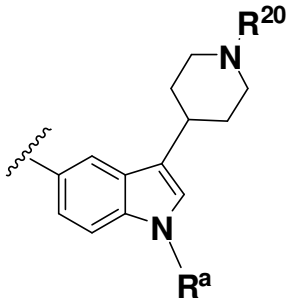
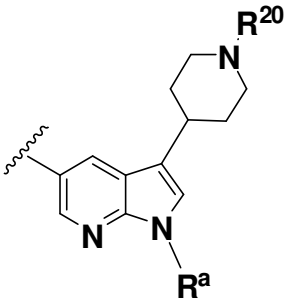
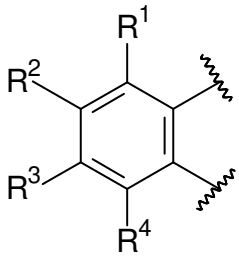
[00139] Y é, cada um, independentemente selecionado do grupo que consiste de CR^b e N.

[00140] t é 1 ou 2.

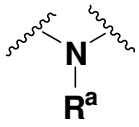
[00141] p é 0, 1 ou 2. Em uma forma de realização p é 0.

[00142] Em uma forma de realização preferida A é selecionado do grupo que consiste de:

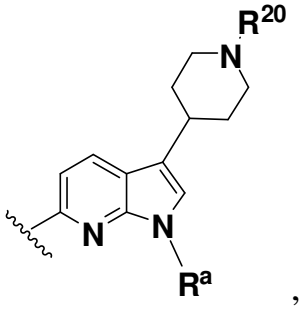
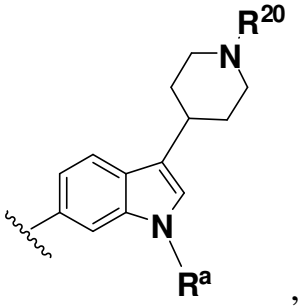
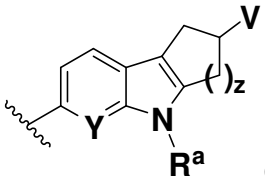
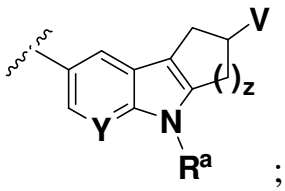




e

.

L_1 é


;

B é selecionado do grupo que consiste de:


,

,

e

;

em que:

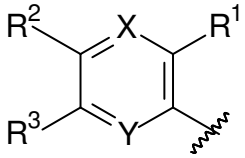
R^1, R^2, R^3, R^4, R^a, R^{20}, X e Y têm o mesmo significado como acima;

V está ausente ou $NR^{20}R^{21}$ e

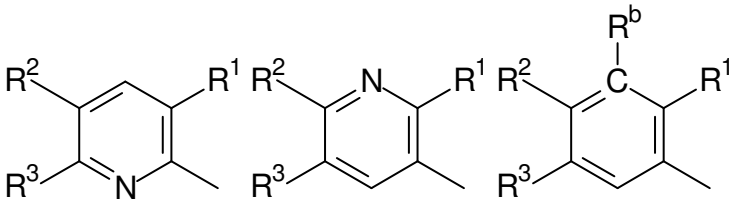
z é 1 ou 2.

[00143] Qualquer combinação das definições mencionadas acima também é considerada na presente especificação.

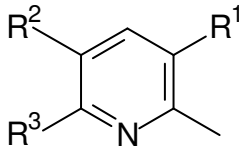
[00144] Em uma forma de realização A tem a fórmula (i)



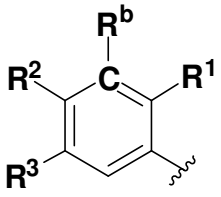
[00145] As formas de realização preferidas da fórmula (i) incluem



[00146] Em uma forma de realização preferida a fórmula (i) é

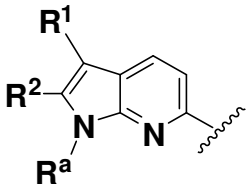


[00147] Em uma outra forma de realização preferida a fórmula (i) é

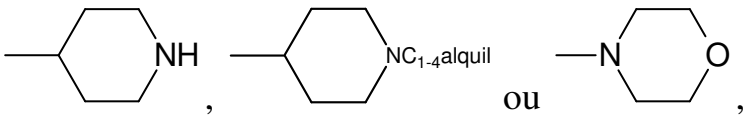


[00148] Nesta forma de realização R^1, R^2, R^3 e R^b são como definidos acima.

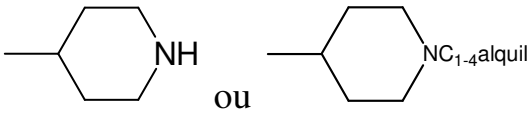
[00149] Em uma forma de realização A tem a fórmula (ii)



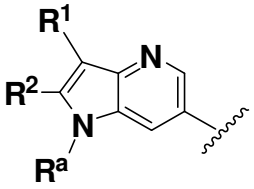
[00150] As formas de realização preferidas da fórmula (ii) incluem aquelas em que R^a é hidrogênio ou alquila C_{1-4}. Nas formas de realização preferidas R^1 e R^2 são hidrogênio ou preferivelmente R^1 e R^2 juntos formam $-(CH_2)_4-$. Em uma forma de realização alternativa R^2 e R^a são hidrogênio e R^1 é



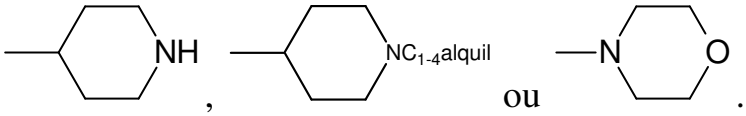
preferivelmente R^2 e R^a são hidrogênio e R^1 é



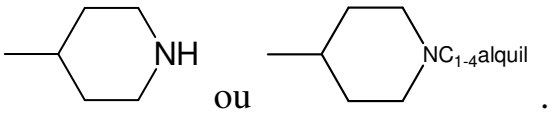
[00151] Em uma forma de realização A tem a fórmula (iii)



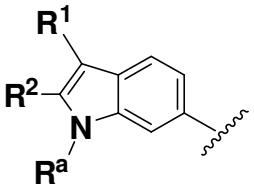
[00152] As formas de realização preferidas da fórmula (iii) incluem aquelas em que R^a é hidrogênio ou alquila C_{1-4}. Nas formas de realização preferidas R^1 e R^2 são hidrogênio ou preferivelmente R^2 é hidrogênio e R^1 é



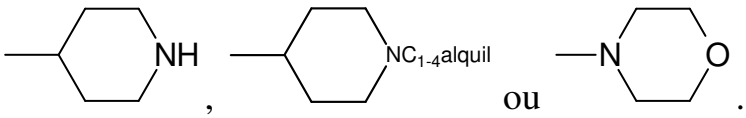
[00153] Em uma forma de realização preferida preferivelmente R^2 é hidrogênio e R^1 é



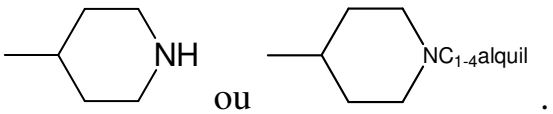
[00154] Em uma forma de realização A tem a fórmula (iv)



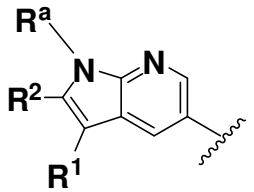
[00155] As formas de realização preferidas da fórmula (iv) incluem aquelas em que R^a é hidrogênio ou alquila C_{1-4}. Nas formas de realização preferidas R^1 e R^2 são hidrogênio ou preferivelmente R^2 é hidrogênio e R^1 é



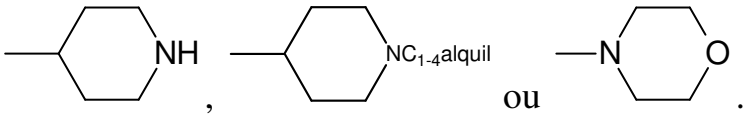
[00156] Em uma forma de realização preferida preferivelmente R^2 é hidrogênio e R^1 é



[00157] Em uma forma de realização A tem a fórmula (v)

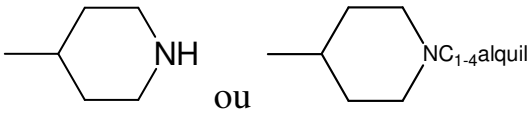


[00158] As formas de realização preferidas da fórmula (v) incluem aquelas em que R^a é hidrogênio ou alquila C_{1-4}. Nas formas de realização preferidas R^1 e R^2 são hidrogênio ou preferivelmente R^2 é hidrogênio e R^1 é



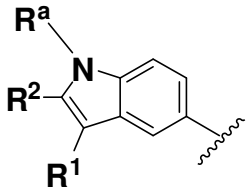
ou .

[00159] Em uma forma de realização preferida preferivelmente R^2 é hidrogênio e R^1 é

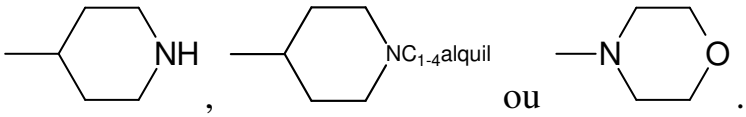


ou .

[00160] Em uma forma de realização A tem a fórmula (vi)

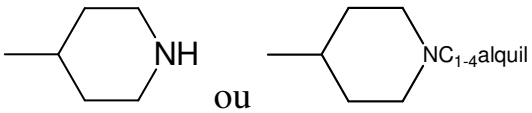


[00161] As formas de realização preferidas da fórmula (vi) incluem aquelas em que R^a é hidrogênio ou alquila C_{1-4}. Nas formas de realização preferidas R^1 e R^2 são hidrogênio ou preferivelmente R^2 é hidrogênio e R^1 é



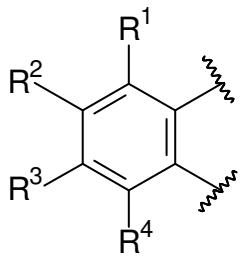
ou .

[00162] Em uma forma de realização preferida preferivelmente R^2 é hidrogênio e R^1 é



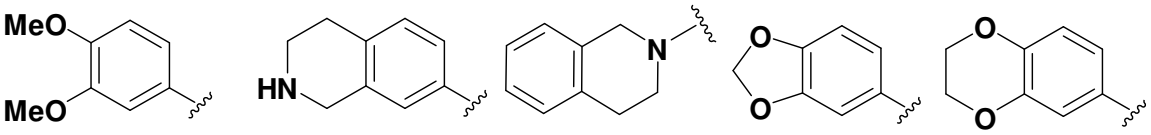
ou .

[00163] Em uma forma de realização A tem a fórmula (vii)

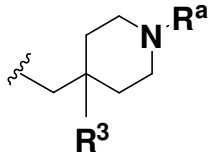


[00164] As formas de realização preferidas da fórmula (vii) incluem

aquela em que R^1, R^2, R^3 e R^4 são hidrogênio. As formas de realização preferidas adicionais da fórmula (vii) incluem

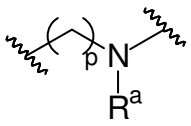


[00165] Em uma forma de realização A tem a fórmula (viii)



[00166] As formas de realização preferidas da fórmula (viii) incluem aquela em que R^3 é F e R^a é hidrogênio ou em que R^3 e R^a são hidrogênio.

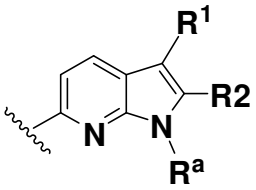
[00167] Em uma forma de realização L_1 tem a fórmula (a)



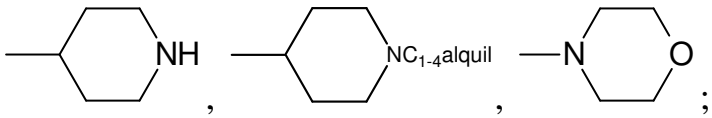
(a)

[00168] Em uma forma de realização preferida p = 0.

[00169] Em uma forma de realização B tem a fórmula (ix)

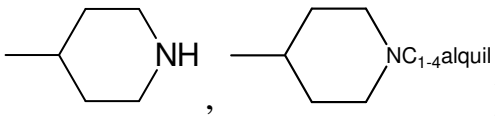


[00170] As formas de realização preferidas de (ix) incluem aquelas em que R^a é hidrogênio ou alquila C_{1-4}. Nas formas de realização preferidas R^1 e R^2 são hidrogênio. Nas formas de realização preferidas R^1 é como definido na definição geral acima (os exemplos são CN, -COO(alquila C_{1-4}),



;

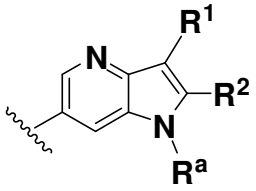
mais preferivelmente CN,



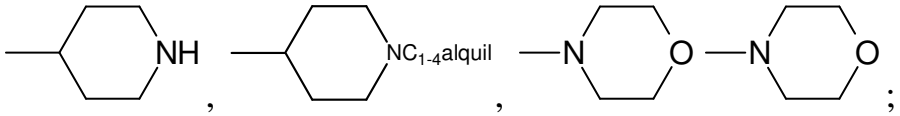
)

e R^2 é hidrogênio. Nas formas de realização preferidas R^1 e R^2 podem formar um anel que é opcionalmente substituído. Os exemplos deR^1 e R^2 que formam um anel são -$(CH_2)_3$- e -$(CH_2)_4$- que podem ser opcionalmente substituídos.

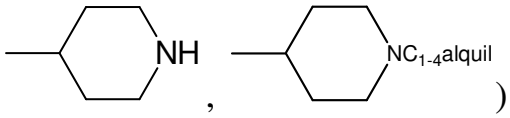
[00171] Em uma forma de realização B tem a fórmula (x)



[00172] As formas de realização preferidas de (x) incluem aquelas em que R^a é hidrogênio ou alquila C_{1-4}. Nas formas de realização preferidas R^1 e R^2 são hidrogênio. Nas formas de realização preferidas R^1 é como definido na definição geral acima (os exemplos são CN, -COO(alquila C_{1-4}),

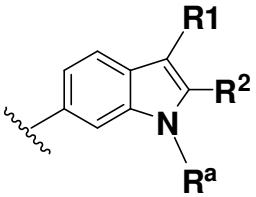


mais preferivelmente CN,

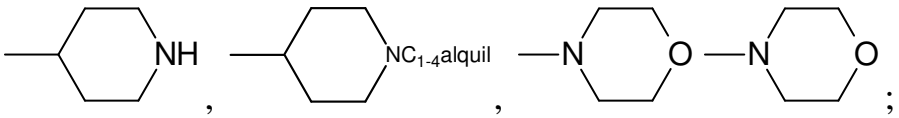


e R^2 é hidrogênio. Nas formas de realização preferidas R^1 e R^2 podem formar um anel que é opcionalmente substituído. Os exemplos deR^1 e R^2 que formam um anel são -$(CH_2)_3$- e -$(CH_2)_4$- que podem ser opcionalmente substituídos.

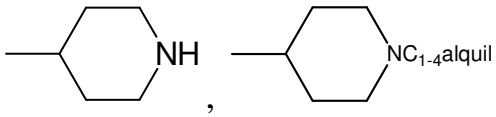
[00173] Em uma forma de realização B tem a fórmula (xi)



[00174] As formas de realização preferidas de (xi) incluem aquelas em que R^a é hidrogênio ou alquila C_{1-4}. Nas formas de realização preferidas R^1 e R^2 são hidrogênio. Nas formas de realização preferidas R^1 é como definido na definição geral acima (os exemplos são CN, -COO(alquila C_{1-4}),

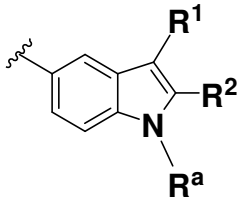


mais preferivelmente CN,

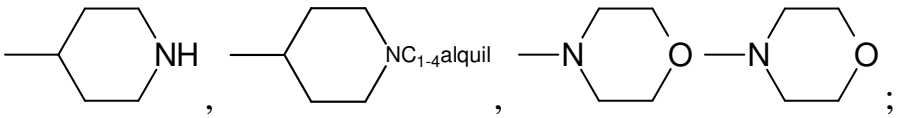


e R^2 é hidrogênio. Nas formas de realização preferidas R^1 e R^2 podem formar um anel que é opcionalmente substituído. Os exemplos deR^1 e R^2 que formam um anel são $-(CH_2)_3-$ e $-(CH_2)_4-$ que podem ser opcionalmente substituídos.

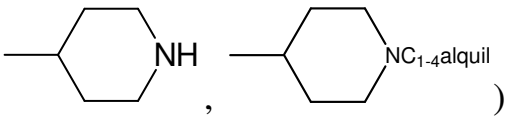
[00175] Em uma forma de realização B tem a fórmula (xii)



[00176] As formas de realização preferidas de (xii) incluem aquelas em que R^a é hidrogênio ou alquila C_{1-4}. Nas formas de realização preferidas R^1 e R^2 são hidrogênio. Nas formas de realização preferidas R^1 é como definido na definição geral acima (os exemplos são CN, -COO(alquila C_{1-4}),

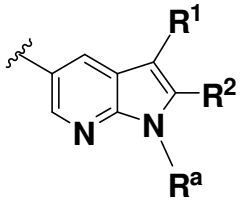


mais preferivelmente CN,

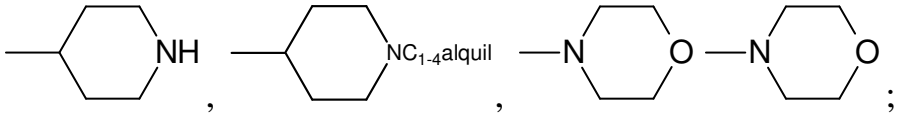


e R^2 é hidrogênio. Nas formas de realização preferidas R^1 e R^2 podem formar um anel que é opcionalmente substituído. Os exemplos deR^1 e R^2 que formam um anel são $-(CH_2)_3-$ e $-(CH_2)_4-$ que podem ser opcionalmente substituídos.

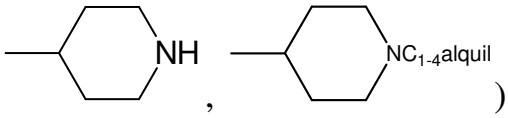
[00177] Em uma forma de realização B tem a fórmula (xiii)



[00178] As formas de realização preferidas de (xiii) incluem aquelas em que R^a é hidrogênio ou alquila C_{1-4}. Nas formas de realização preferidas R^1 e R^2 são hidrogênio. Nas formas de realização preferidas R^1 é como definido na definição geral acima (os exemplos são CN, -COO(alquila C_{1-4}),



mais preferivelmente CN,



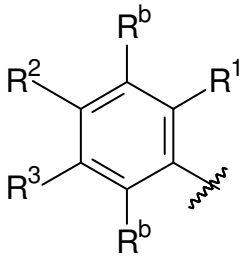
e R^2 é hidrogênio. Nas formas de realização preferidas R^1 e R^2 podem formar um anel que é opcionalmente substituído. Os exemplos deR^1 e R^2 que formam um anel são $-(CH_2)_3-$ e $-(CH_2)_4-$ que podem ser opcionalmente substituídos.

[00179] Em uma forma de realização o composto da presente invenção preferivelmente tem a fórmula (I):

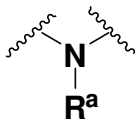
$A\text{-}L_1\text{-}B$ (I)

e todos os isômeros, misturas racêmicas, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, solvatos e seus polimorfos;

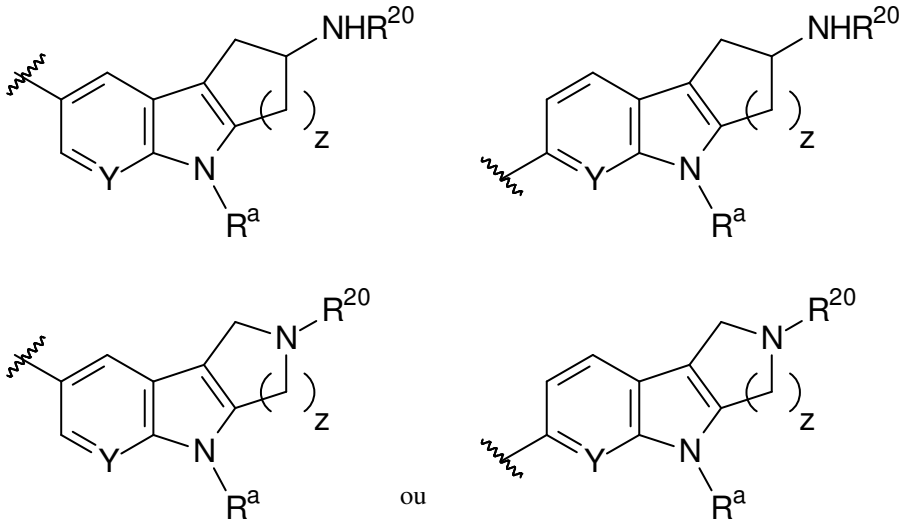
em que A é:



L_1 é:



B é:



em que

R^1 e R^2 são, cada um, independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, CN, CF_3, $CONR^{30}R^{31}$, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila e heteroarilalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila e heteroarilalquila podem ser opcionalmente substituídos ou se R^1 e R^2 são adjacentes, estes podem, opcionalmente, ser tomados em conjunto e podem formar um anel de 5 ou 6 membros contendo átomos de carbono e opcionalmente um ou dois heteroátomos selecionados de O, S ou N ou a heteroátomo contendo uma porção NR50;

R^3 é hidrogênio ou halogênio;

R^a é hidrogênio ou alquila;

para cada ocorrência, R^b é independentemente selecionado do grupo que consiste de: hidrogênio, halogênio, CN, CF_3, $CONR^{30}R^{31}$, alquila, -O-alquila, -C(O)O-alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila,

arilalquila e heteroarilalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila podem ser opcionalmente substituídos;

para cada ocorrência, R^{30}, R^{31}, R^{20} e R^{21} são, cada um, independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila podem ser opcionalmente substituídos;

R^{50} é, para cada ocorrência, R^{20}, $S(O)_tNR^{20}R^{21}$, $S(O)_tR^{20}$, $C(O)OR^{20}$, $C(O)R^{20}C(=NR^a)NR^{20}R^{21}$, $C(=NR^{20})NR^{21}R^a$, $C(=NOR^{20})R^{21}$ ou $C(O)NR^{20}R^{21}$;

Y é, cada um, independentemente CH ou N

t é 1 ou 2 e

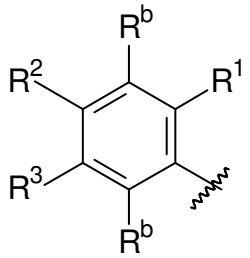
z é 1 ou 2.

[00180] Em uma outra forma de realização, o composto da presente invenção preferivelmente tem a fórmula (I):

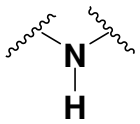
$A\text{-}L_1\text{-}B$ (I)

e todos os isômeros, misturas racêmicas, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, solvatos e seus polimorfos;

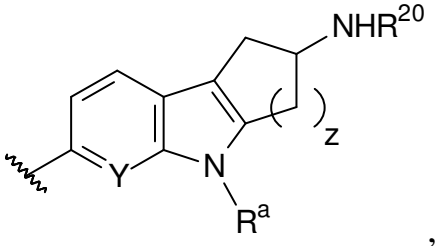
em que A é:



L_1 é:



B é:



,

em que

R^1 e R^2 são, cada um, independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, CN, CF_3, $CONR^{30}R^{31}$, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila e heteroarilalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila e heteroarilalquila podem ser opcionalmente substituídos ou se R^1 e R^2 são adjacentes, estes podem, opcionalmente, ser tomados em conjunto e podem formar um anel de 5 ou 6 membros contendo átomos de carbono e opcionalmente um ou dois heteroátomos selecionados de O, S ou N ou a heteroátomo contendo uma porção NR50;

R^3 é hidrogênio ou halogênio;

R^a é hidrogênio ou alquila;

para cada ocorrência, R^b é independentemente selecionado do grupo que consiste de: hidrogênio, halogênio, CN, CF_3, $CONR^{30}R^{31}$, alquila, -O-alquila, -C(O)O-alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila e heteroarilalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila podem ser opcionalmente substituídos;

para cada ocorrência, R^{30}, R^{31}, R^{20} e R^{21} são, cada um, independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila podem ser opcionalmente substituídos;

R^{50} é, para cada ocorrência, R^{20}, $S(O)_tNR^{20}R^{21}$, $S(O)_tR^{20}$, $C(O)OR^{20}$, $C(O)R^{20}C(=NR^a)NR^{20}R^{21}$, $C(=NR^{20})NR^{21}R^a$, $C(=NOR^{20})R^{21}$ ou $C(O)NR^{20}R^{21}$;

Y é, cada um, independentemente CH ou N;

t é 1 ou 2 e

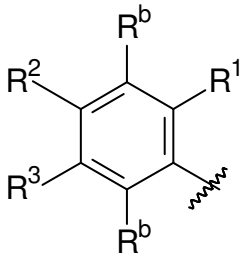
z é 1 ou 2.

[00181] Em uma forma de realização adicional o composto da presente invenção preferivelmente tem a fórmula (I):

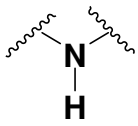
$A\text{-}L_1\text{-}B$ (I)

e todos os isômeros, misturas racêmicas, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, solvatos e seus polimorfos;

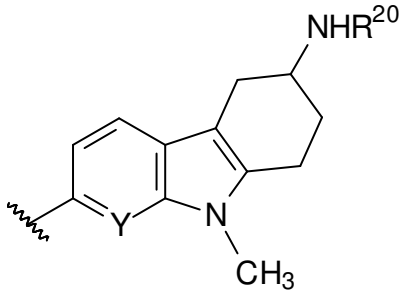
em que A é:



L_1 é:



B é:



em que

R^1 e R^2 são, cada um, independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, CN, CF_3, $CONR^{30}R^{31}$,alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila e heteroarilalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila e heteroarilalquila podem ser opcionalmente substituídos ou se R^1 e R^2 são adjacentes, estes podem, opcionalmente, ser tomados em conjunto e podem formar um anel de 5 ou 6 membros contendo átomos de carbono e opcionalmente um ou dois heteroátomos selecionados de O, S ou N ou a heteroátomo contendo uma porção NR50;

R^3 é hidrogênio ou halogênio;

R^a é hidrogênio ou alquila;

para cada ocorrência, R^b é independentemente selecionado do grupo que consiste de: hidrogênio, halogênio, CN, CF_3, $CONR^{30}R^{31}$, alquila, -O-alquila, -C(O)O-alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila e heteroarilalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila podem ser opcionalmente substituídos;

para cada ocorrência R^{30}, R^{31}, R^{20} e R^{21} são, cada um, independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila,

heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila podem ser opcionalmente substituídos;

R^{50} é, para cada ocorrência, R^{20}, $S(O)_tNR^{20}R^{21}$, $S(O)_tR^{20}$, $C(O)OR^{20}$, $C(O)R^{20}C(=NR^a)NR^{20}R^{21}$, $C(=NR^{20})NR^{21}R^a$, $C(=NOR^{20})R^{21}$ ou $C(O)NR^{20}R^{21}$;

Y é, cada um, independentemente CH ou N; e

t é 1 ou 2.

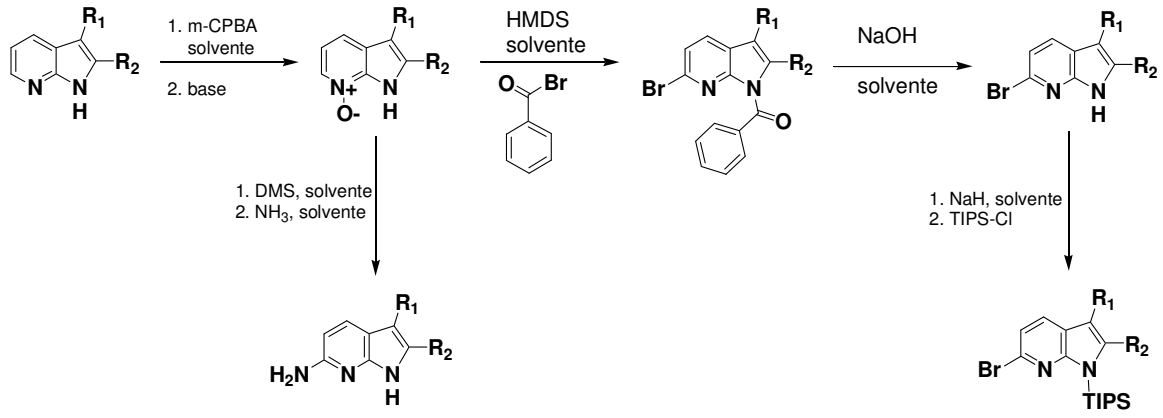
[00182] Qualquer combinação das formas de realização mencionadas acima também é considerada na presente especificação.

[00183] Os compostos preferidos são resumidos na Tabela 6.

[00184] Os compostos da presente invenção podem ser sintetizados por um dos métodos gerais mostrados nos Esquemas de 1 a 20. Estes métodos são dados apenas para propósitos ilustrativos e não são limitantes.

[00185] Os esquemas sintéticos gerais para a preparação de blocos de formação de 6-amino- ou 6-bromo-7-azaindol são mostrados a seguir.

Esquema 1



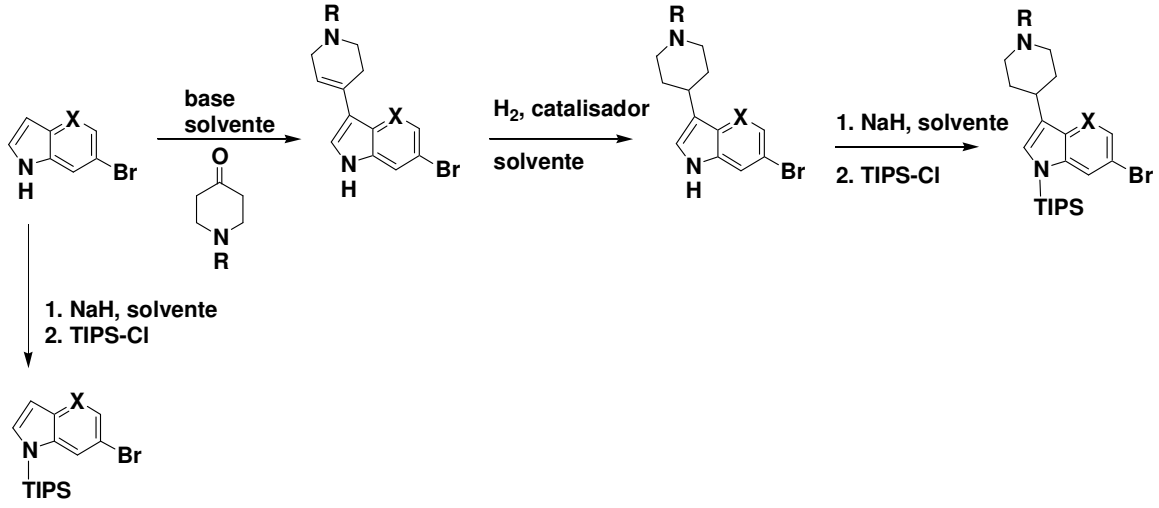
[00186] 7-azaindol comercialmente disponível ou um 7-azaindol apropriadamente substituído foram tratados com ácido de meta-cloroperbenzoico em um solvente adequado para produzir os sais do ácido meta-clorobenzoico/óxido N. O tratamento dos Sais/óxido N com

dimetilsulfato em um solvente adequado seguido pela reação do intermediário com amônia em um solvente adequado produziu os blocos de construção de 6-amino 7-azaindol desejados.

[00187] O tratamento dos Sais de óxido N com base em um solvente adequado produziu o óxido N após purificação. A reação dos óxidos N com hexametildisilazano e brometo de benzoila em um solvente adequado produziu os derivados de 6-bromo 7-azaindol protegido por N^1-benzoila correspondente. A saponificação do grupo de proteção com hidróxido de sódio em um solvente adequado produziu os derivados de 6-bromo 7-azaindol correspondentes após purificação. A proteção da posição N^1 com a porção de triisopropilsilila produziu os derivados de 6-bromo 7-azaindol protegidos por N^1 desejados após purificação.

[00188] Esquema sintético geral para a preparação de blocos de construção de 3-substituído 6-bromo 4-azaindol e 6-bromo indol com R = Boc, CH_3 e X = CH, N.

Esquema 2



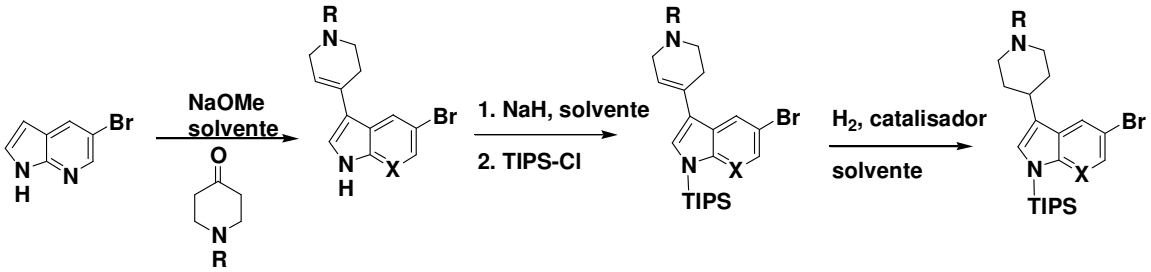
[00189] 6-bromo 4-indol comercialmente disponível (X = CH) foi tratado com hidreto de sódio em um solvente adequado, seguido pela adição de cloreto de triisopropilsilila para produzir os derivados protegidos por N^1 após purificação.

[00190] 6-bromo 4-indol comercialmente disponível (X = CH) ou 6-

bromo 4-azaindol (X = N) foram tratados com N-Boc-piperidin-4-ona ou N-metil-piperidin-4-ona e uma base apropriada em um solvente adequado para produzir os produtos de condensação após purificação. A hidrogenação da ligação dupla usando um catalisador adequado e solvente produziu os produtos de redução correspondentes após purificação. A proteção da posição N^1 com a porção de triisopropilsilila produziu os derivados protegidos por 3-substituído e N^1 desejados após purificação.

[00191] Esquema sintético geral para a preparação de blocos de construção de 3-substituído 5-bromo 7-azaindol e 5-bromo 7-indol com R = Boc, CH_3.

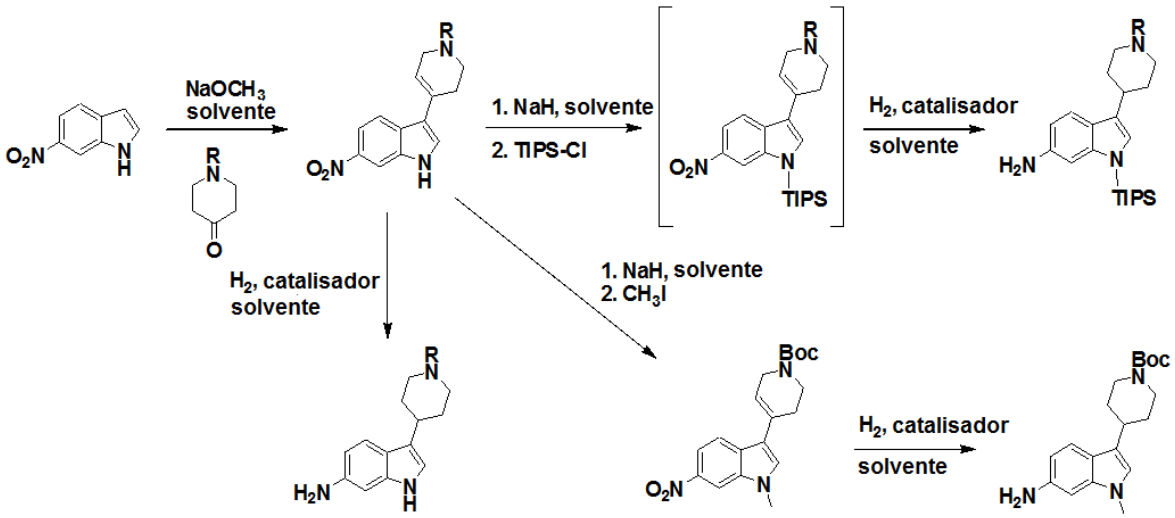
Esquema 3



[00192] 5-bromo indol comercialmente disponível (X = CH) ou 5-bromo 7-azaindol (X = N) foram tratados com N-Boc-piperidin-4-ona ou N-metil-piperidin-4-ona e uma base apropriada em um solvente adequado para produzir os produtos de condensação após purificação. A proteção da posição N^1 com a porção de triisopropilsilila produziu os compostos correspondentes. A hidrogenação da ligação dupla usando um catalisador adequado e solvente produziu os derivados protegidos por N^1 desejados após purificação.

[00193] Esquema sintético geral para a preparação de blocos de construção de 3-substituído 6-amino indol desta invenção com R = Boc, CH_3.

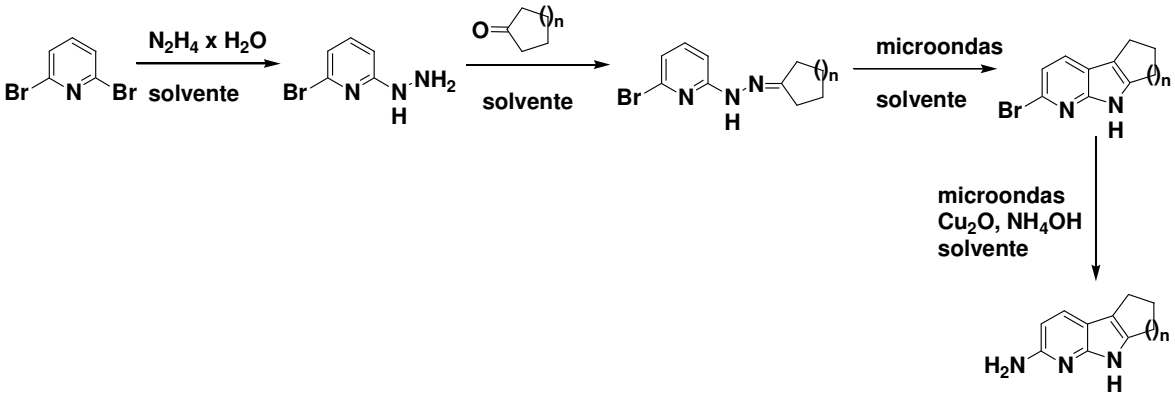
Esquema 4



[00194] 6-nitro indol comercialmente disponível foi tratado com N-Boc-piperidin-4-ona ou N-metil-piperidin-4-ona e uma base apropriada em um solvente adequado para produzir o produto de condensação após purificação. A redução do grupo nitro e a ligação dupla usando um catalisador adequado e solvente produziu os derivados de 6-amino indol desejados após purificação. A proteção da posição N^1 dos derivados nitro a partir da condensação inicial com a porção de triisopropilsilila produziu os compostos correspondentes, que foram usadas para a hidrogenação sem purificação. A redução do grupo nitro e ligação dupla usando um catalisador adequado e solvente produziu os derivados 6-amino indol protegidos por N^1-TIPS desejados após purificação. A proteção da posição N^1 dos derivados de nitro a partir da condensação inicial contendo uma porção de piperidina protegida por N-Boc com um grupo de metila produziu o composto desejado após purificação. A redução catalítica do grupo nitro e ligação dupla usando um catalisador adequado e solvente produziu o derivado de 6-amino indol protegido por N^1-metila desejado após purificação onde o nitrogênio da porção de piperidina é protegido com uma porção de Boc.

[00195] Esquema sintético geral para a preparação de blocos de construção de 2-bromo ou 2-amino tetraidro-pirido[2,3-*b*]indol tricíclico quando R^1 e R^2 todos juntos formam um anel de 5 ou 6 membros contendo átomos de carbono.

Esquema 5

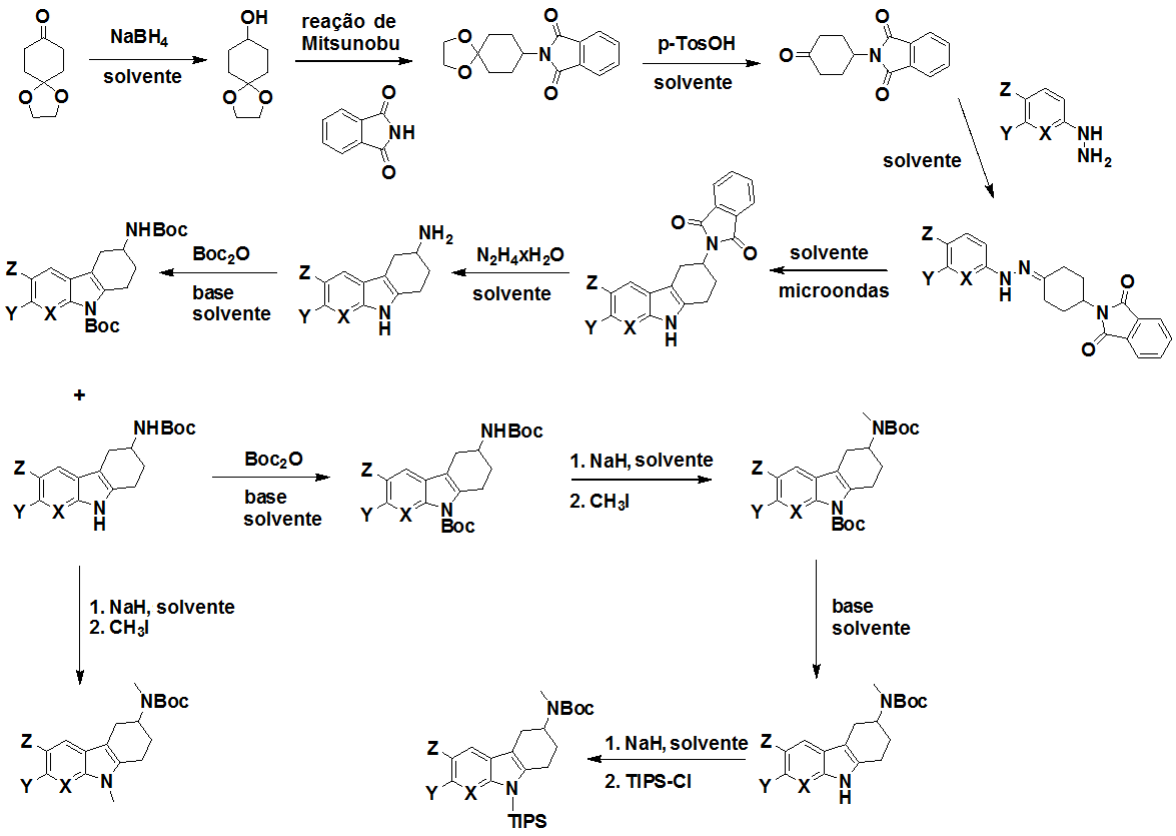


[00196] 2,6-dibromo piridina comercialmente disponível foi tratado com hidrato de hidrazina em um solvente adequado para produzir os derivados de mono hidrazina. A condensação com uma cetona cíclica apropriada em um solvente adequado produziu os compostos de hidrazona desejados. Um síntese de Fischer-indol térmico produziu os produtos de ciclização tricíclicos após purificação. Uma troca mediada pelo óxido de cobre (I) do derivado de bromo com amônia produziu os derivados de 2-amino pirido[2,3-*b*]indol tricíclicos desejados após purificação.

[00197] Esquema sintético geral para a preparação de 2-bromo tetraidro-pirido[2,3-b]indol tricíclico (X = N, Y = Br, Z = H) ou 6-bromo tetraidro-carbazol (X = CH, Y = H, Z = Br) ou blocos de construção de 7-bromo tetraidro-carbazol (X = CH, Y = Br, Z = H) quando R^1 e R^2 todos juntos formam um anel de 6 membros contendo átomos de carbono e o anel de 6 membros é substituído com NCH_3Boc.

[00198] Esquema sintético geral para a preparação de derivados de 4-amino- e 4-hidroxicicloexanona protegidos e derivados de 4-hidroxicicloexanona não protegidos.

Esquema 6

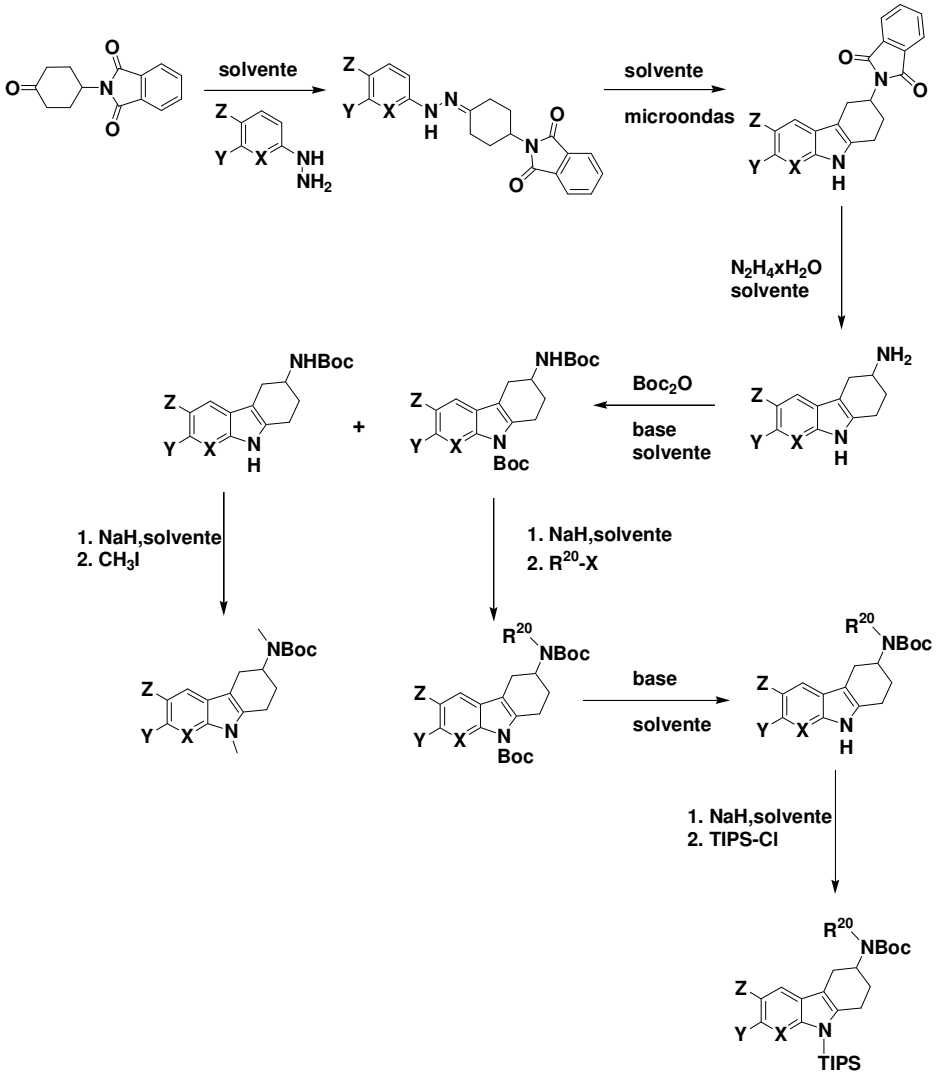


[00199] Sal de cloreto de hidrogênio de 4-amino-cicloexanol comercialmente disponível foi convertido ao 4-amino-cicloexanol protegido por ftalimida correspondente usando um reagente de ftalimida e carbonato de potássio em um solvente apropriado. A oxidação de álcool de cetona com clorocromato de piridínio e em um solvente apropriado produziu os 4-amino-cicloexanona protegido por ftalimida após purificação. 1,4-cicloexanodiona monoetileno acetal comercialmente disponível foi tratado com boroidreto de sódio em um solvente apropriado para produzir o álcool correspondente. O tratamento de álcool com ftalimida utilizando as condições de reação de Mitsunobu produziu o composto desejado após purificação. A clivagem de acetal foi atingida pelo refluxo do material de partida com uma quantidade traço de ácido de p-tolueno em uma mistura de solvente apropriado para produzir o 4-amino-cicloexanona protegido por ftalimida correspondente. O tratamento do produto de reação de álcool com cloreto de benzoila seguido pela clivagem de acetal usando uma quantidade traço de ácido p-tolueno sulfônico em uma mistura de solvente apropriado em refluxo produziu os 4-

hidroxi-cicloexanona protegido por benzoila correspondente. O tratamento do produto de redução de álcool usando uma quantidade traço de ácido p-tolueno sulfônico em uma mistura de solvente apropriado no refluxo produziu o 4-hidroxi-cicloexanona correspondente.

[00200] Esquema sintético geral para a preparação de 2-bromo tetraidro-pirido[2,3-*b*]indol tricíclico (X = N, Y = Br, Z = H) ou 3-bromo tetraidro-pirido[2,3-*b*]indol (X = N, Y = H, Z = Br) ou 6-bromo tetraidro-carbazol (X = CH, Y = H, Z = Br) ou blocos de construção de 7-bromo tetraidro-carbazol (X = CH, Y = Br, Z = H) quando R^1 e R^2 todos juntos formam um anel de 6 membros contendo átomos de carbono e o anel de 6 membros é substituído com $NR^{20}Boc$.

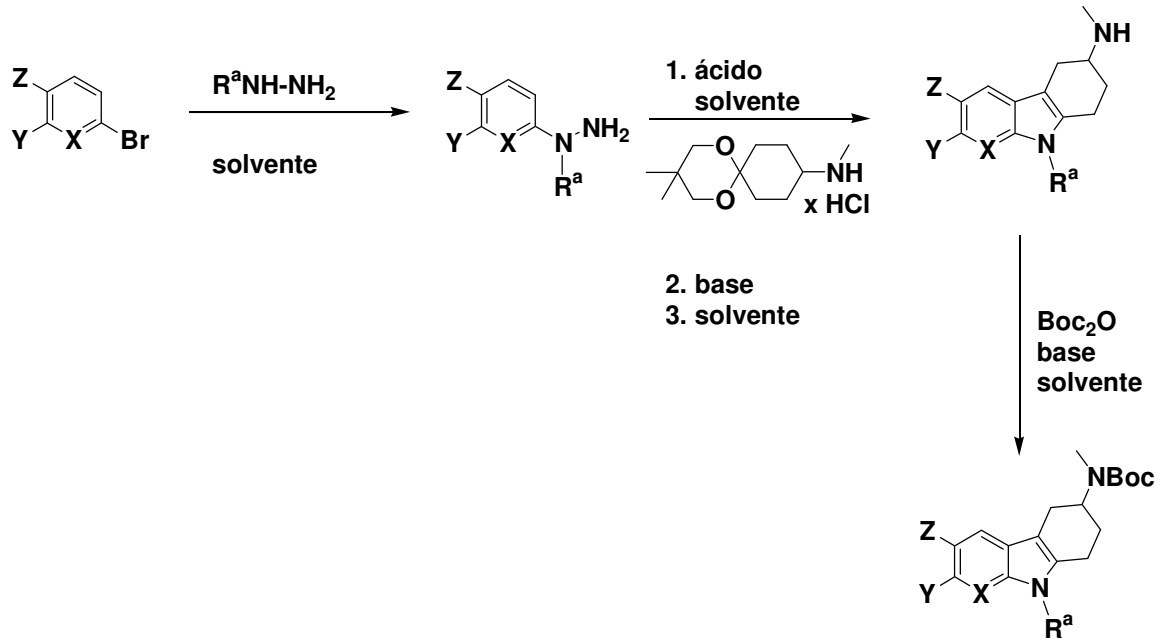
Esquema 7



[00201] A condensação de 2-bromo-6-hidrazino piridina (X = N, Y = Br, Z = H) ou 3-bromo-6-hidrazino piridina (X = N, Y = H, Z = Br) ou 4-bromo-fenilidrazina (X = CH, Y = H, Z = Br) ou 3-bromo-fenilidrazina (X = CH, Y = Br, Z = H) com o derivado de 4-amino-cicloexanona protegido por ftalimida em um solvente adequado produziu os produtos de condensação de hidrazona desejados. Uma síntese de Fischer-Indol térmica da hidrazona produziu os produtos de ciclização tricíclicos após purificação. O grupo de proteção de ftalimida foi removido pelo tratamento com o hidrato de hidrazina em um solvente apropriado para produzir as aminas primárias. O tratamento da amina livre com anidrido de Boc e uma base adequada em um solvente apropriado produziu os derivados protegidos por mono-Boc e bis-Boc após purificação. O tratamento dos derivados de mono-Boc com hidreto de sódio em um solvente adequado seguido pelo iodeto de metila produziu os derivados tricíclicos de di-metila desejados após purificação. Os compostos protegidos por bis-Boc foram tratados com hidreto de sódio em um solvente adequado seguido pela adição de um agente de alquilação adequado para produzir os produtos mono-alquilados após purificação por X = CH. Dependendo da reatividade do agente de alquilação da reação procede em temperatura ambiente ou requer temperaturas elevadas. A clivagem seletiva do grupo de proteção Boc ligado ao anel de pirrol por X = N foi atingido adicionando uma base adequada em um solvente apropriado para produzir os compostos desejados. A proteção da porção NH do anel de pirrol com uma porção de triisopropilsilila produziu os derivados tricíclicos desejados por X = N após purificação.

[00202] Esquema sintético geral para a preparação de 2-bromo tetraidro-pirido[2,3-*b*]indol tricíclico (X = N, Y = Br, Z = H) ou blocos de construção de 3-bromo tetraidro-pirido[2,3-*b*]indol (X = N, Y = H, Z = Br) quando R^1 e R^2 todos juntos formam um anel de 6 membros contendo átomos de carbono e o anel de 6 membros é substituído com NR^{20}Boc.

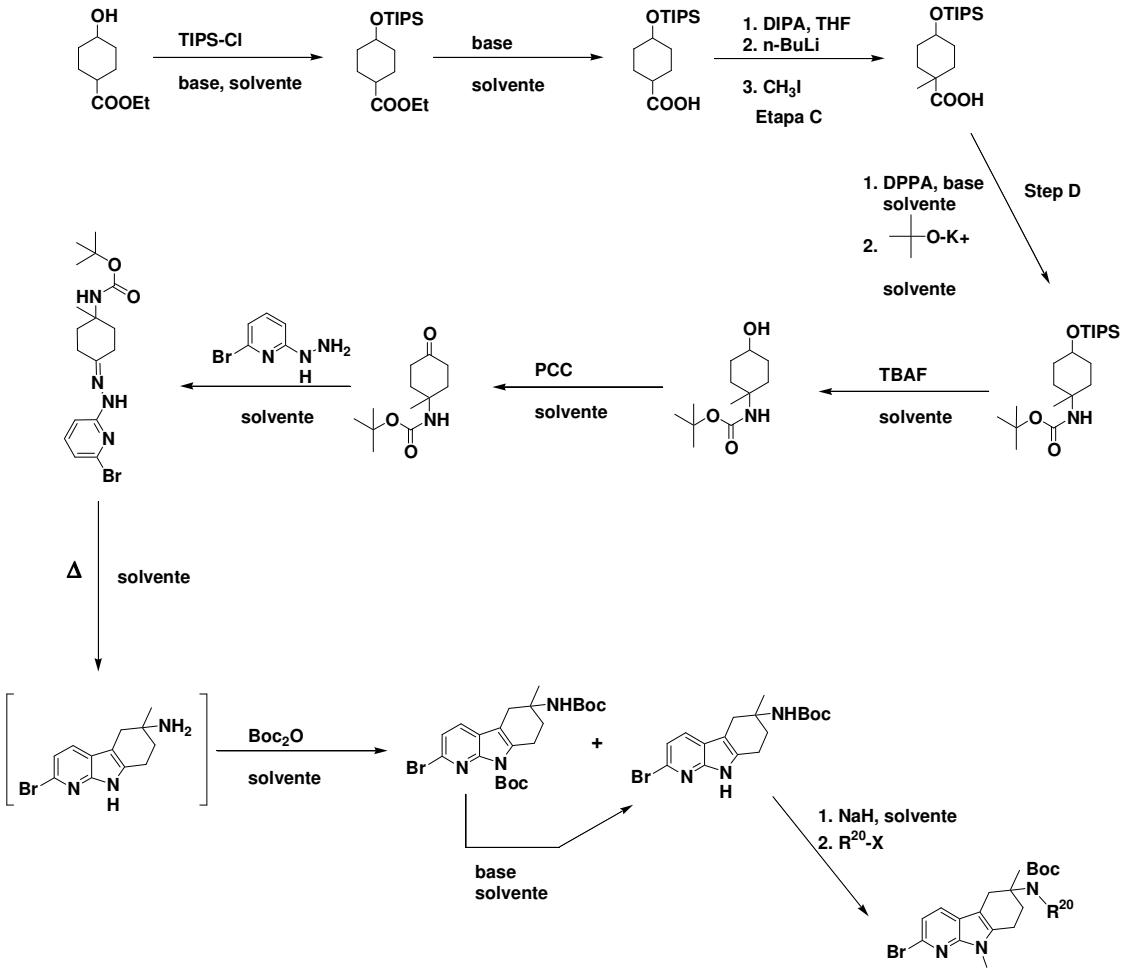
Esquema 8



[00203] O aquecimento de 2,6-di-bromo piridina comercialmente disponível (X = N, Y = Br, Z = H) ou 2,5-di-bromo piridina (X = N, Y = H, Z = Br) com um derivado de hidrazina adequado em um solvente apropriado produziu o 2-bromo-6-hidrazino piridina correspondente ou derivados de 3-bromo-6-hidrazino piridina após purificação. A condensação dos derivados de hidrazina com cloridreto de 4-(metilamino)cicloexanona 2,2-dimetiltrimetileno cetal comercialmente disponível em um solvente adequado sob condições cíclicas utilizadas pela síntese de Fischer-Indol produziu os produtos de ciclização tricíclicos. O tratamento com base produziu os produtos de ciclização tricíclicos correspondentes como base livre. O tratamento da amina livre com anidrido de Boc e uma base adequada em um solvente apropriado produziu os derivados protegidos por mono-Boc após purificação.

[00204] Esquema sintético geral para a preparação de 2-bromo-6,9-dimetil-tetraidro-pirido[2,3-*b*]indol tricíclico (X = N, Y = Br, Z = H) quando R^1 e R^2 todos juntos formam um anel de 6 membros contendo átomos de carbono e o anel de 6 membros é substituído na mesma posição com -CH_3 e NR^{20}Boc.

Esquema 9

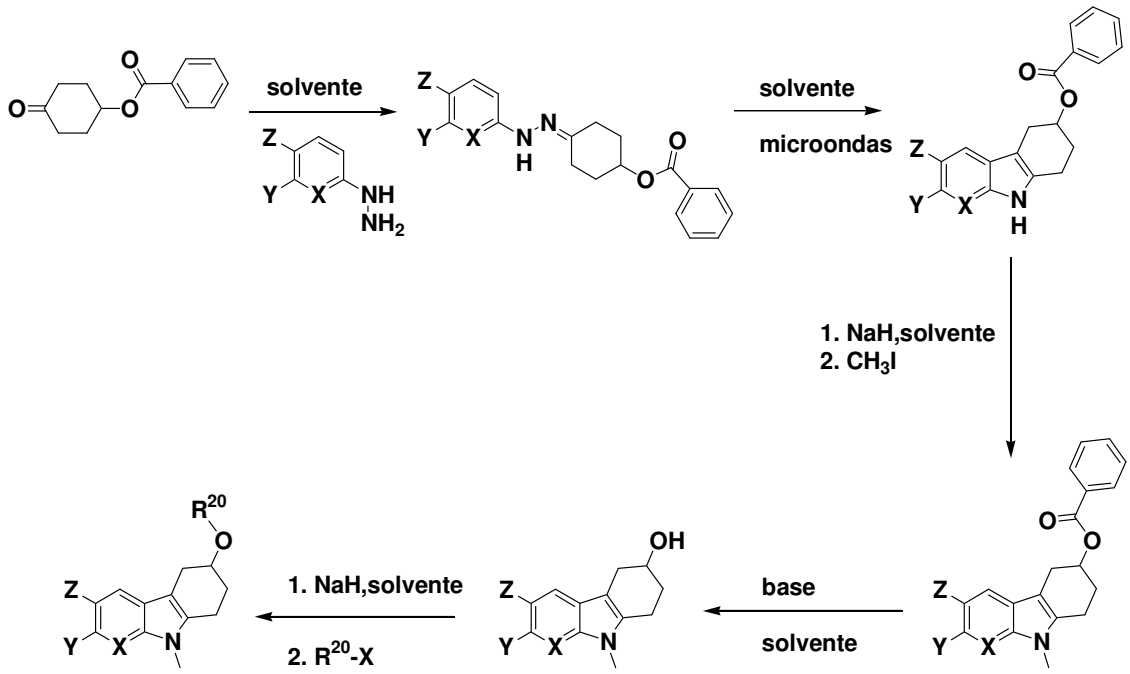


[00205] O éster etílico do ácido carboxílico de 4-hidroxicicloexano comercialmente disponível é tratado com cloreto de triisopropilsilila em um solvente adequado com uma base apropriada para produzir o composto protegido por silila. A saponificação da porção do éster com base em um solvente adequado produziu o ácido carboxílico correspondente. O tratamento do ácido carboxílico com um excesso de diisopropilamina de lítio, preparado in situ pela ação de n-butillítio em diisopropilamina, produziu o ânion que foi extinta pela adição de iodeto de metila para produzir o ácido carboxílico metilado C-1 após purificação. O ácido carboxílico foi então convertido em uma amina protegida por intermédio de uma reação de recomposição de Curtius. O tratamento do intermediário de isocianato da recomposição de Curtius com um nucleófilo apropriado, isto é terc-butilato de potássio, em um solvente adequado produziu a amina protegida desejada após purificação. O

tratamento da amina protegida com fluoreto de amônio de tetra-butila em um solvente adequado produziu os derivados de 4-hidroxila desejados após purificação. A oxidação da porção de hidroxila com clorocromato de piridínio e em um solvente adequado produziu o derivado de cicloexanona correspondente após purificação. A condensação de cetona com um derivado de hidrazina adequado produziu o composto de hidrazona. O composto de hidrazona foi então tratado sob as condições de uma síntese Fischer-Indol térmica no solvente adequado para produzir o produto de ciclização que diretamente tratado com o dicarbonato de di-terc-butila em um solvente adequado. A reação produziu uma mistura dos produtos protegidos por mono- e bis-Boc que foram separados pela cromatografia. O derivado de bis-Boc foi convertido ao derivado mono-Boc por intermédio do tratamento com base em um solvente adequado. O derivado de mono-Boc foi tratado com o hidreto de sódio em um solvente adequado para produzir o sal de sódio correspondente que foi tratado com um agente de alquilação para produzir o produto desejado após purificação. Dependendo da reatividade do agente de alquilação de uma reação procede em temperatura ambiente ou requer nas temperaturas elevadas.

[00206] O esquema sintético geral para a preparação de 2-bromo tetraidro-pirido[2,3-*b*]indol (X = N, Y = Br, Z = H) ou 3-bromo tetraidro-pirido[2,3-*b*]indol (X = N, Y = H, Z = Br) ou 6-bromo tetraidro-carbazol (X = CH, Y = H, Z = Br) ou blocos de construção de 7-bromo tetraidro-carbazol (X = CH, Y = Br, Z = H) quando R^1 e R^2 todos juntos para formar um anel de 6 membros contendo os átomos de carbono e o anel de 6 membros é substituído com OR^{20}.

Esquema 10

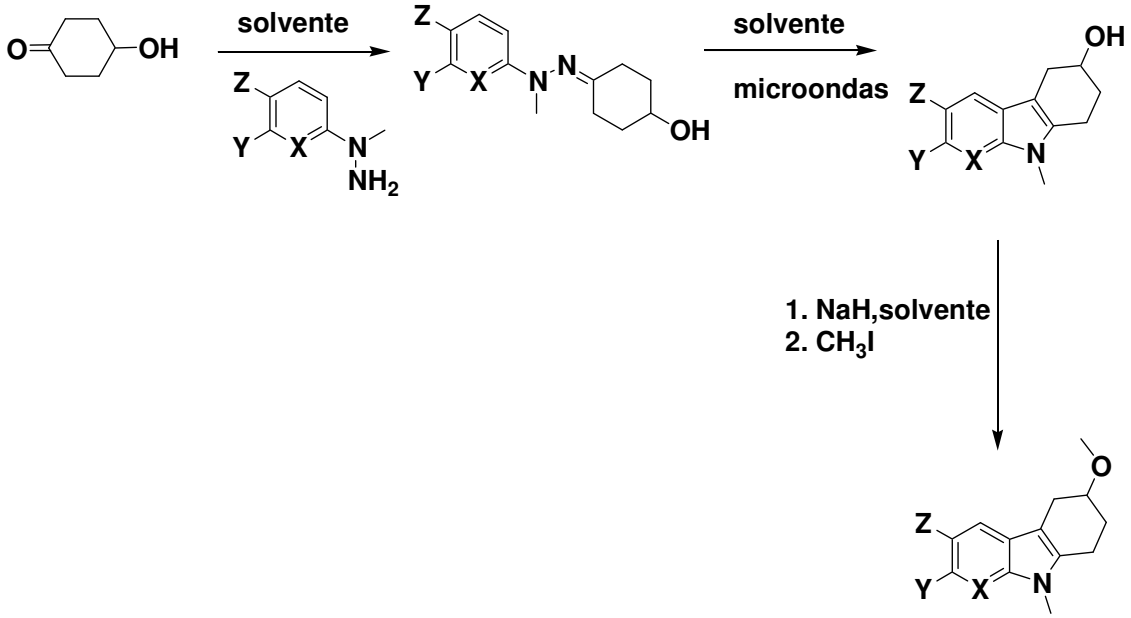


[00207] O 4-hidroxicicloexanona protegido por Benzoila é tratado com um derivado de hidrazina adequado em um solvente apropriado para produzir o produto de condensação. Os derivados de hidrazona são tratados sob as condições de uma síntese Fischer-Indol térmica usando um micro-ondas para produzir os produtos de ciclização tricíclica após purificação. O tratamento dos produtos tricíclicos com hidreto de sódio em um solvente adequado seguido pela adição de iodeto de metila produziu os produtos desejados após purificação. A clivagem do grupo de proteção do éster foi acompanhada pelo aquecimento com base em um solvente adequado usando uma micro-ondas para obter aos compostos de hidroxila desejados. A alquilação do grupo de hidroxila foi realizada com agente de alquilação adequados em um solvente apropriado, após a ativação do grupo hidroxila em seu sal de sódio usando hidreto de sódio. Dependendo da reatividade do agente de alquilação a reação procede em temperatura ambiente ou requer as temperaturas elevadas. Os produtos desejados foram obtidos após purificação.

[00208] O esquema sintético geral para a preparação de 2-bromo tetraidro-pirido[2,3-*b*]indol tricíclico (X = N, Y = Br, Z = H) ou 3-bromo tetraidro-pirido[2,3-*b*]indol (X = N, Y = H, Z = Br) ou 6-bromo tetraidro-carbazol (X = CH, Y = H, Z = Br) ou blocos de construção de 7-bromo

tetraidro-carbazol (X = CH, Y = Br, Z = H) quando R^1 e R^2 todos juntos formam um anel de 6 membros contendo átomos de carbono e o anel de 6 membros é substituído com OCH_3.

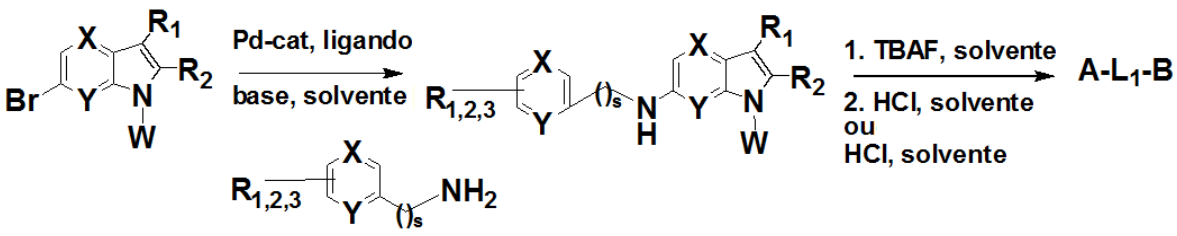
Esquema 11



[00209] 4-hidroxiciclohexanona não protegido é tratado com um derivado de metil-hidrazina adequado em um solvente apropriado para produzir o produto de condensação. Os derivados de metil-hidrazona são tratados sob as condições de uma síntese de Fischer-Indol térmica usando uma micro-onda para produzir os produtos de ciclização tricíclico após purificação. O tratamento dos produtos tricíclicos com hidreto de sódio em um solvente adequado seguido pela adição de iodeto de metila produziu os produtos desejados após purificação.

[00210] Esquema sintética geral para a preparação de compostos desta invenção.

Esquema 12

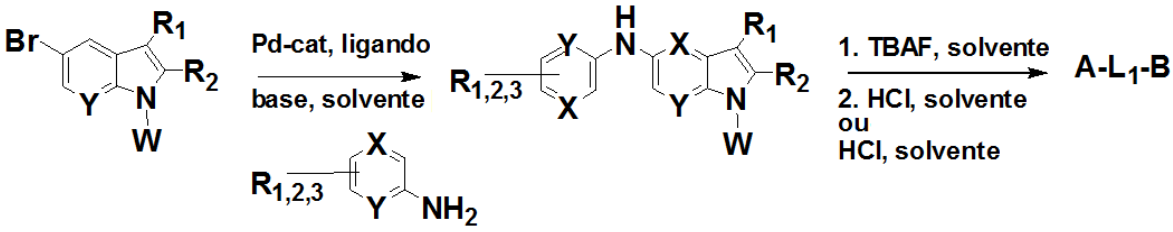


[00211] Os blocos de construção de bromo protegidos por N com (X =

CH, Y = N, Z = N, W = CH_3 ou TIPS) ou (X = N, Y = CH, Z = CH, W = CH_3 ou TIPS) ou (X, Z = CH, Y = N, W = CH_3 ou TIPS) ou (X, Y, Z = CH, W = CH_3 ou Boc) foram reagidos com aminas adequadas ou blocos de construção de amina com (X, Y = CH, s = 0) ou (X = N, Y = CH, s = 0) ou (X = CH, Y = N, s = 0, 1, 2) utilizando a química de ligação de Pd com um catalisador de Pd apropriado e um ligando apropriado em um solvente adequado para produzir os produtos de aminação desejados após purificação. A desproteção dos compostos protegidos por N-TIPS com fluoreto de amônio tetra-n-butila em um solvente adequado produziu os compostos desejados após purificação. O tratamento dos compostos não protegidos por N com o cloreto de hidrogênio em um solvente adequado produziu os compostos finais. Para os compostos com W = CH_3 ou tratamento Boc com cloreto de hidrogênio em um solvente adequado produziu os compostos finais.

[00212] Esquema sintético geral para a preparação de compostos desta invenção.

Esquema 13

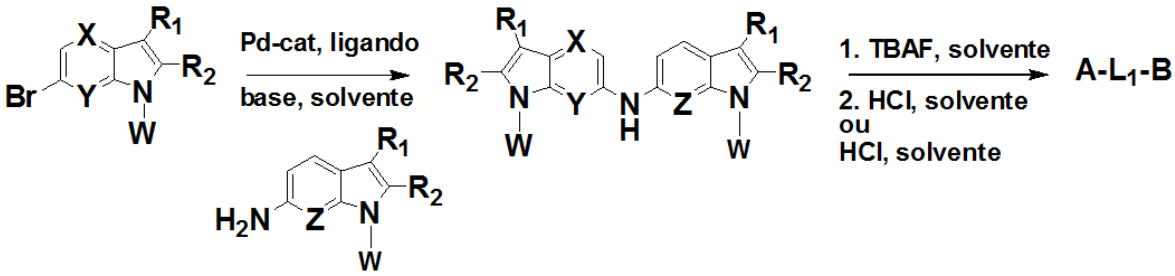


[00213] Os blocos de construção de bromo protegidos por N (Y = CH, W = CH_3, TIPS ou Boc ou Y = N, W = CH_3 ou TIPS) foram reagidos com aminas adequadas ou blocos de construção de amina com (X, Z = CH) ou (X = N, Z = CH) utilizando a química de ligação Pd com um catalisador Pd apropriado e um ligando apropriado em um solvente adequado para produzir os produtos de aminação desejados após purificação. A desproteção dos compostos protegidos por N-TIPS com fluoreto de amônio de tetra-n-butila em um solvente adequado produziu os compostos desejados após purificação. O tratamento dos compostos não protegidos por N com cloreto de hidrogênio

em um solvente adequado produziu os compostos finais. Para os compostos com W = CH_3 ou tratamento Boc com cloreto de hidrogênio em um solvente adequado produziu os compostos finais.

[00214] Esquema sintético geral para a preparação de compostos desta invenção.

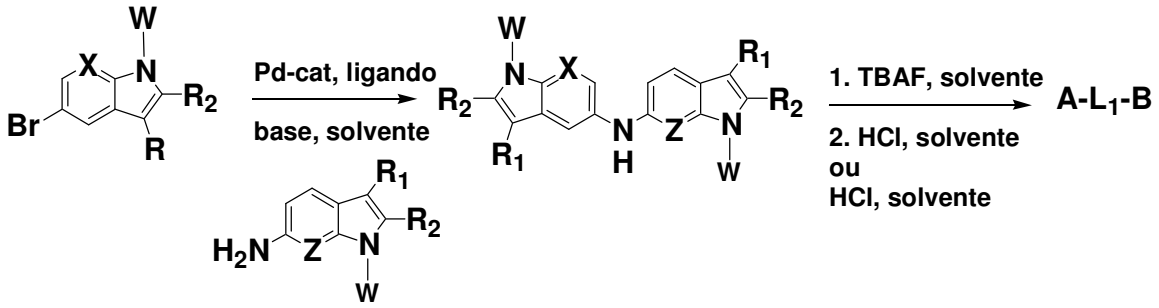
Esquema 14



[00215] Os blocos de construção de bromo protegidos por N com (X = CH, Y = N, W = CH_3 ou TIPS) ou (X = N, Y = CH, W = CH_3 ou TIPS) ou (X, Y = CH, W = CH_3 ou TIPS) foram reagidos com blocos de construção de amina adequados com (Z = CH, W = H ou CH_3 ou TIPS) ou (Z = N, W = H ou CH_3 ou TIPS) utilizando a química de ligação Pd com um catalisador Pd apropriado e um ligando apropriado em um solvente adequado para produzir os produtos de aminação desejados após purificação. A desproteção dos compostos protegidos por N-TIPS com fluoreto de amônio de tetra-n-butila em um solvente adequado produziu os compostos desejados após purificação. O tratamento dos compostos não protegidos por N com cloreto de hidrogênio em um solvente adequado produziu os compostos finais. Para os compostos com tratamento (W = H ou CH3) com cloreto de hidrogênio em um solvente adequado produziu os compostos finais.

[00216] Esquema sintético geral para a preparação de compostos desta invenção.

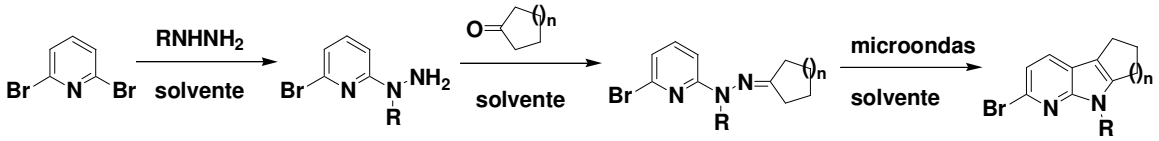
Esquema 15



[00217] Os blocos de construção de bromo protegidos por N com (X = CH, W = CH_3 ou TIPS) ou (X = N, W = CH_3 ou TIPS) foram reagidos com blocos de construção de amina adequados com (Z = CH, W = H ou CH_3 ou TIPS) ou (Z = N, W = H ou CH_3 ou TIPS) utilizando a química de ligação Pd com um catalisador Pd apropriado e um ligando apropriado em um solvente adequado para produzir os produtos de aminação desejados após purificação. A desproteção dos compostos protegidos por N-TIPS com fluoreto de amônio de tetra-n-butila em um solvente adequado produziu os compostos desejados após purificação. O tratamento dos compostos não protegidos por N com cloreto de hidrogênio em um solvente adequado produziu os compostos finais. Para os compostos com tratamento (W = H ou CH3) com cloreto de hidrogênio em um solvente adequado produziu os compostos finais.

[00218] General esquema para a preparação de blocos de construção de 2-bromo-tetraidro-pirido[2,3-b]indol quando R^1 e R^2 todos juntos formam um anel de (n+4)-membros contendo átomos de carbono.

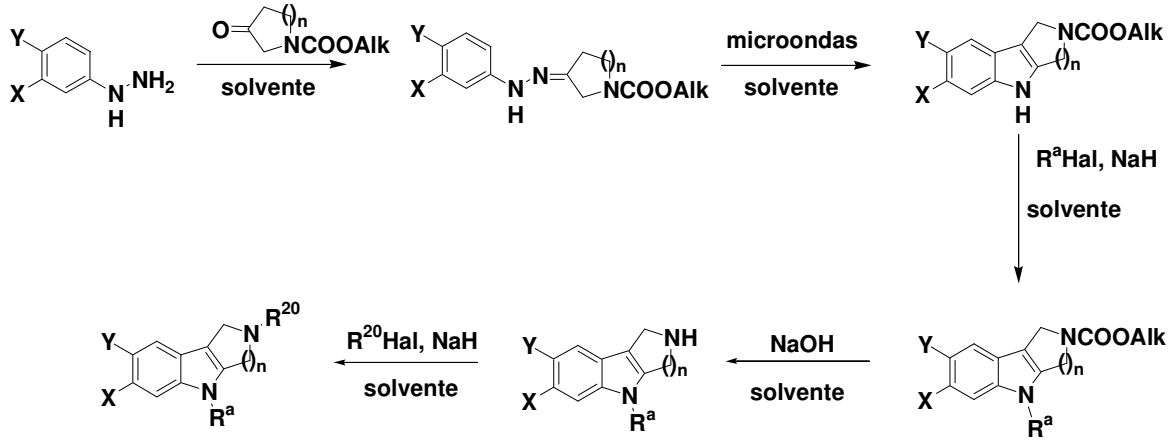
Esquema 16



[00219] 2,6-dibromo piridina comercialmente disponível foi tratado com derivados de hidrazina (R = H, CH_3) em um solvente adequado para produzir o derivado de mono hidrazina. A condensação com uma cetona cíclica apropriada em um solvente adequado produziu os compostos de hidrazona desejados. Uma síntese Fischer-Indol térmica produziu os produtos de ciclização tricíclico após purificação.

[00220] Esquema sintético geral para a preparação de 7-bromo tetraidro-pirido[4,3-b]indol tricíclico (X = Br, Y = H) ou blocos de construção de 8-bromo tetraidro-pirido[4,3-b]indol (X = H, Y = Br) quando R^1 e R^2 todos juntos formam um anel de (n+4)-membros contendo átomos de carbono e NR^{20}.

Esquema 17

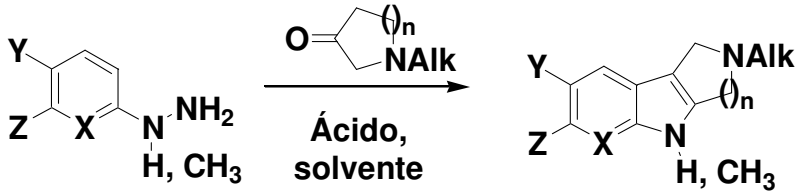


[00221] Os derivados de fenilidrazina comercialmente disponíveis foram tratados com uma cetona cíclica apropriada em um solvente adequado para produzir os compostos de hidrazona desejados. Uma síntese de Fischer-Indol produziu os produtos de ciclização tricíclico após purificação. O tratamento dos derivados tricíclicos com hidreto de sódio em um solvente adequado seguido por uma alquila halogenada apropriada produziu o produto alquilado por N correspondente. Uma desproteção subsequente dos derivados de carbamato foi atingida pela adição de hidróxido de sódio em um solvente apropriado sob as condições de refluxo para produzir os compostos desejados. Finalmente os derivados de NH alifáticos foram derivados pelo tratamento com hidreto de sódio seguido pela adição de uma alquila halogenada apropriada em um solvente adequado para produzir os derivados tricíclicos desejados.

[00222] Esquema sintético geral para a preparação de 2-bromo-tetraidro-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina tricíclico (X = N, Y = H, Z = Br), 3-bromo-tetraidro-pirrolo[2,3-b:4,5-c']dipiridina (X = N, Y = Br, Z = H), 7-

bromo tetraidro-pirido[4,3-b]indol (X = CH, Y = H, Z = Br) ou blocos de construção de 8-bromo tetraidro-pirido[4,3-b]indol (X = CH, Y = Br, Z = H) quando R^1 e R^2 todos juntos formam um anel de (n+4)-membros contendo átomos de carbono e NR^{20}.

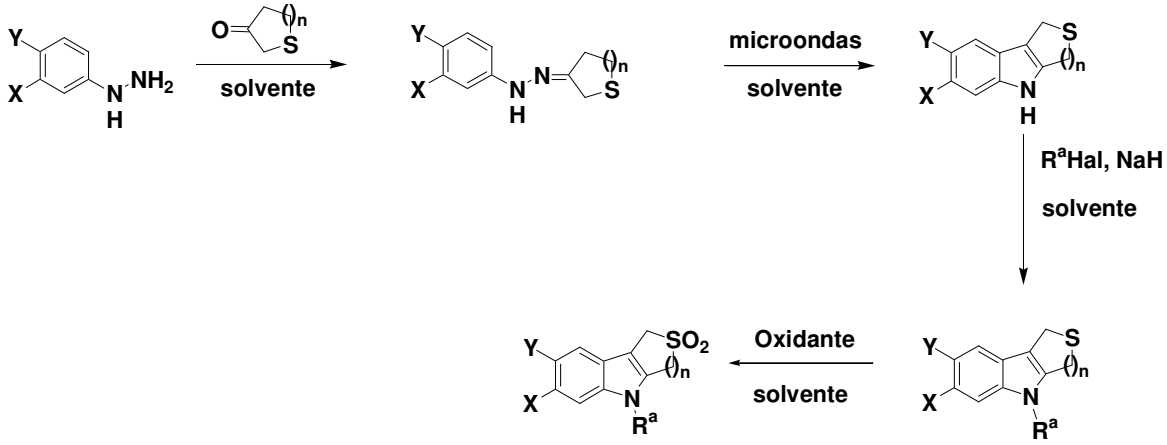
Esquema 18



[00223] Os derivados de hidrazina comercialmente disponíveis foram tratados com uma cetona cíclica apropriada na presença de um ácido adequado em um solvente adequado para produzir após purificação dos compostos desejados por intermédio da síntese de Fischer-Indol.

[00224] Esquema sintético geral para a preparação de tricíclico 2-bromo-tetraidrotiopirano[3',4':4,5]-pirrolo[2,3-b]piridina-6,6-dióxido (X = Br, Y = H) ou blocos de construção de 3-bromo-tetraidrotiopirano[3',4':4,5]-pirrolo[2,3-b]piridina-6,6-dióxido (X = H, Y = Br) quando R^1 e R^2 todos juntos formam um anel de (n+4)-membros contendo átomos de carbono e SO_2.

Esquema 19

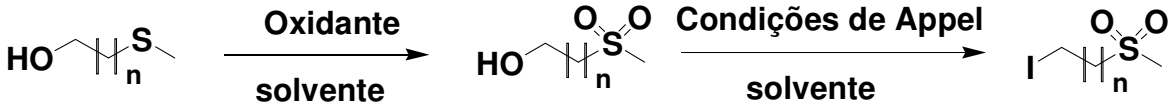


[00225] Os derivados de fenilidrazina comercialmente disponíveis foram tratados com uma cetona cíclica apropriada em um solvente adequado para produzir os compostos de hidrazona desejados. Uma síntese de Fischer-

Indol produziu os produtos de ciclização tricíclico após purificação. O tratamento dos derivados tricíclicos com hidreto de sódio em um solvente adequado seguido por uma alquila halogenada apropriada produziu o produto alquilado por N correspondente. Uma oxidação subsequente dos derivados de enxofre usando um oxidante apropriado produziu os compostos de sulfona desejados.

[00226] Esquema sintético geral para a preparação de alquil sulfonas halogenados

Esquema 20



[00227] Os derivados de metiltioálcool comercialmente disponível foram tratados com um oxidante apropriado em um solvente adequado para produzir os derivados de hidroxissulfona desejados. Os compostos dos alcoóis primários foram convertidos aos derivados de halogênio correspondentes usando as condições de Appel em um solvente adequado.

[00228] Todos os reagentes e solventes foram obtidos de fontes comerciais e usados sem purificação adicional. O espectro de próton (^{1}H) foram registrados em um Espectrômetro Bruker EPX 400 M Hz RMN nos solventes deuterados. O espectro de massa (MS) foi registrado em um espectrômetro Finnigan MAT TSQ 7000. A purificação cintilante foi conduzida com um Sistema cintilante de purificação Biotage Isolera One usando cartuchos HP-Sil SNAP (Biotage) e o gradiente de solvente indicado nos exemplos específicos. A cromatografia de camada fina (TLC) foi realizada nas placas do gel de sílica com detecção UV. A cromatografia de camada fina preparativa (Prep-TLC) foi conduzida com 0,5 mm ou 1 mm de placas de gel de sílica (Analtech: Uniplate, F_{254}) e os solventes indicados nos exemplos específicos.

[00229] Enquanto é possível para os compostos da presente invenção a

ser administrado sozinho, é preferível formular em uma composição farmacêutica de acordo com a prática farmacêutica padrão. Deste modo, a invenção também fornece uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da fórmula (I) na mistura com um excipiente farmaceuticamente aceitável.

[00230] Os excipientes farmaceuticamente aceitáveis são bem conhecidos na técnica farmacêutica e são descritos, por exemplo, em Remington's Pharmaceutical Sciences, 15° Ed., Mack Publishing Co., New Jersey (1991). O excipiente farmacêutico pode ser selecionado com relação a via pretendida de administração e prática farmacêutica padrão. O excipiente deve ser aceitável no sentido de não ser nocivo ao recipiente deste.

[00231] Os excipientes farmaceuticamente úteis que podem ser usados na formulação da composição farmacêutica da presente invenção pode compreender, por exemplo, carregadores, veículos, diluentes, solventes tal como alcoóis monoídricos tal como etanol, isopropanol e alcoóis poliídricos tal como glicóis e óleos comestíveis tal como óleo de soja, óleo de coco, óleo de oliva, óleo de cártamo, óleo de caroço de algodão, ésteres oleosos tal como oleato de etila, miristato de isopropila, ligadores, adjuvantes, solubilizadores, agentes de espessura, estabilizadores, desintegrantes, deslizantes, agentes de lubrificação, agentes de tamponação, emulsificadores, agentes de umectação, agentes de suspensão, agentes adoçantes, colorantes, flavorizantes, agentes de revestimento, preservantes, antioxidantes, agentes de processamento, modificadores de liberação de medicamento e intensificadores tal como fosfato de cálcio, estato de magnésio, talco, monossacarídeos, dissacarídeos, amido, gelatina, celulose, metilcelulose, carboximetil celulose de sódio, dextrose, hidroxipropil-ß-ciclodextrina, polivinilpirrolidona, ceras de fusão baixa e resinas de troca de íon.

[00232] As vias de administração (liberação) dos compostos da invenção incluem, mas não limitado a, um ou mais de: oral (por exemplo,

como um Tabelate, cápsula, ou como uma solução que pode ser ingerida), tópico, mucosal (por exemplo, como uma pulverização nasal ou aerossol para inalação), nasal, parenteral (por exemplo, por uma forma injetável), gastrointestinal, intraespinhal, intraperitoneal, intramuscular, intravenosa, intrauterina, intraocular, intradérmica, intracranial, intratraqueal, intravaginal, intracerebroventricular, intracerebral, subcutânea, oftálmica (incluindo intravitreal ou intracameral), transdérmica, retal, bucal, epidural e sublingual.

[00233] Por exemplo, os compostos podem ser oralmente administrados na forma de Tabelates, cápsulas, óvulos, elixir, soluções ou suspensões, que podem conter agentes de flavorização ou colorantes, para as aplicações de liberação imediata, atrasada, modificada, sustentada, pulsada ou controlada.

[00234] Os Tabelates podem conter excipientes tal como celulose microcristalina, lactose, citrato de sódio, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio dibásico e glicina, desintegrantes tal como amido (preferivelmente milho, batata ou amido de tapioca), glicolato de amido de sódio, croscarmelose de sódio e certos silicatos de complexo e ligadores de granulação tal como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), hidroxipropilcelulose (HPC), sacarose, gelatina e acácia. Adicionalmente, os agentes de lubrificação tal como estearato de magnésio, ácido esteárico, beenato de glicerila e talco podem ser incluídos. As composições sólidas de um tipo similar também podem ser utilizadas como enchedores nas cápsulas de gelatina. Os excipientes preferidos neste respeito incluem lactose, amido, uma celulose, açúcar do leite ou polietileno glicol de peso molecular alto. Para as suspensões aquosas e/ou elixir, o agente pode ser combinado com vários agentes adoçantes ou flavorizantes, substância de coloração ou pigmentos, com agentes de emulsificação e/ou suspensão e com diluentes, tais como água, etanol, propileno glicol e glicerina e combinações destes.

[00235] Se os compostos da presente invenção são adminstrados

parenteralmente, então os exemplos de tal administração incluem um ou mais de: intravenosamente, intra-arterialmente, intraperitoneamente, intratecalmente, intraventricularmente, intrauretralmente, intrasternalmente, intracranialmente, intramuscularmente ou subcutaneamente administrando os compostos; e/ou pelo uso de técnicas de infusão. Para a administração parenteral, os compostos são usados na forma de uma solução aquosa estéril que pode conter outras substâncias, por exemplo, os sais suficientes ou glicose para fabricar a solução isotônica com sangue. As soluções aquosas devem ser adequadamente tamponadas (preferivelmente em um pH de 3 a 9), se necessário. A preparação das formulações parenterais adequadas sob as condições estéreis é prontamente acompanhados pelas técnicas farmacêuticas padrões bem conhecidas aquela pessoa habilitada na técnica.

[00236] Como indicado, os compostos da presente invenção podem ser intranasalmente administrado ou pela inalação e são convenientemente liberados na forma de um inalador de pó seco ou uma apresentação de pulverização de aerossol a partir de um recipiente pressurizado, bomba, pulverizador ou nebulizador com o uso de um propelente adequado, por exemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetra-fluoroetano, um hidrofluoroalcano tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA134AT) ou 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227EA), dióxido de carbono ou outro gás adequado. No caso de um aerossol pressurizado, a unidade de dosagem pode ser determinada pelo fornecimento de uma válvula para liberar uma quantidade medida. O recipiente pressurizado, bomba, pulverizador ou nebulizador pode conter uma solução ou suspensão do composto ativo, por exemplo, usando uma mistura de etanol e o propelente como o solvente, que pode adicionalmente conter um lubrificante, por exemplo, trioleato de sorbitano. As cápsulas e cartuchos (feitos, por exemplo, de gelatina) para o uso em um inalador ou insuflador podem ser formulados para conter uma mistura em pó do composto e uma base de pó adequada tal

como lactose ou amido.

[00237] Alternativamente, os compostos da presente invenção podem ser administrados na forma de um supositório ou pessário, ou este pode ser aplicado topicamente na forma de um gel, hidrogel, loção, solução, creme, unguento ou pó para polvilhamento. Os compostos da presente invenção também podem ser administrados dermicamente ou transdermicamente, por exemplo, pelo uso de um emplastro da pele.

[00238] Estes também podem ser administrados pelas vias retais ou pulmonares. Estes também podem ser administrados pela via ocular. Para o uso oftálmico, os compostos podem ser formulados como suspensões micronizadas em isotônico, ajustado por pH, solução salina estéril, ou, preferivelmente, como soluções em isotônico, ajustado por pH, solução salina estéril, opcionalmente em combinação com um preservante tal como um cloreto de benzilalcônio. Alternativamente, estes podem ser formulados em um unguento tal como petrolato.

[00239] Para a aplicação tópica à pele, os compostos da presente invenção podem ser formulados como um unguento adequado contendo o composto ativo recolocado em suspensão ou dissolvido em, por exemplo, uma mistura com um ou mais do seguinte: óleo mineral, petrolato líquido, petrolato branco, propileno glicol, cera de emulsificação e água. Alternativamente, estes podem ser formulados como uma loção ou creme adequados, recolocados em suspensão ou dissolvidos em, por exemplo, uma mistura de um ou mais do seguinte: óleo mineral, monoestearato de sorbitano, um polietileno glicol, parafina líquida, polisorbato 60, cera de ésteres cetílico, álcool cetearílico, 2-octildodecanol, álcool benzílico e água.

[00240] Tipicamente, um médico determinará a dosagem atual que será mais adequada por um paciente individual. O nível de dosagem específico e frequência da dosagem por qualquer indivíduo particular pode ser variado e dependerá da variedade de fatores incluindo a atividade do composto

específico utilizado, a estabilidade metabólica e comprimento da ação daquele compostos, a idade, peso corporal, saúde geral, sexo, dieta, modo e tempo de administração, taxa de excreção, combinação de medicamento, a gravidade da condição particular e a terapia sofrida individual.

[00241] Uma dosagem proposta dos compostos de acordo com a presente invenção para administração em um humano (de aproximadamente 70 kg de peso corporal) é 0,1 mg a 1 g, preferivelmente 1 mg a 500 mg do ingrediente ativo pela dosagem unitária. A dosagem unitária pode ser administrada, por exemplo, 1 a 4 vezes por dia. A dosagem dependerá da via de administração. Será apreciado que este pode ser necessário para fabricar as variações de rotina na dosagem dependente na idade e peso do paciente bem como a gravidade da condição a ser tratada. A dosagem precisa e via de administração ultimamente será na discrição do método atendente ou veterinário.

[00242] Os compostos da invenção também podem ser usados na combinação com outros agentes terapêuticos. Quando um composto da invenção é usado na combinação com um segundo agente terapêutico contra a mesma doença de cada composto pode diferenciar a partir de quando o composto é usado sozinho.

[00243] As combinações referidas acima podem convenientemente ser apresentadas para uso na forma de uma formulação farmacêutica. Os compostos individuais de tais combinações podem ser administradas sequencialmente ou simultaneamente nas formulações farmacêuticas separadas ou combinadas por qualquer via conveniente. Quando a administração é sequencial, o composto da invenção ou o segundo agente terapêutico pode ser primeiro administrado. Quando a administração é simultânea, a combinação pode ser administrada na mesma ou composição farmacêutica diferente. Quando combinado na mesma formulação será apreciado que os dois compostos devem ser estáveis e compatíveis com cada

outro e outros componentes da formulação. Quando formulado separadamente estes podem ser fornecidos em qualquer formulação conveniente, convenientemente em tal maneira como são conhecidos para tais compostos na técnica.

[00244] As composições farmacêuticas da invenção podem ser produzidas em uma maneira conhecida por si àquela pessoa habilitada como descrito, por exemplo, em Remington's Pharmaceutical Sciences, 15° Ed., Mack Publishing Co., New Jersey (1991).

[00245] As doenças que podem ser tratadas com os compostos da presente invenção podem ser associadas com a formação das estruturas de proteína anormais, em particular estruturas de lâmina β anormais. No contexto da presente invenção, uma estrutura de proteína anormal é uma estrutura de proteína que eleva quando uma proteína ou peptídeo dobram-se novamente a partir da estrutura tridimensional, que este geralmente adota nos indivíduos saudáveis, em uma estrutura tridimensional diferente, que é associada com uma condição patológica. Igualmente, uma estrutura de lâmina β anormal no contexto da presente invenção é uma estrutura de lâmina β que eleva-se quando a proteína ou peptídeo dobra-se a partir da estrutura tridimensional, que geralmente adota nos indivíduos saudáveis, em uma estrutura de lâmina β, que é associado com uma condição patológica.

[00246] Em particular, em uma forma de realização as doenças que podem ser tratadas com os compostos da presente invenção são doenças ou condições associadas com proteínas amiloides ou semelhantes a amiloide.

[00247] Este grupo das doenças e distúrbios incluem distúrbios neurológicos tal como doença de Alzheimer (AD), doenças ou condições caracterizadas por uma perda de capacidade de memória cognitiva tal como, por exemplo, deterioração cognitiva branda (MCI), demência do corpo de Lewy, síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditária com amiloidose (tipo Dutch); o complexo de Guam Parkinson-Demência. Outras doenças que

são baseadas em ou associadas com proteínas semelhantes a amiloide são paralisia supranuclear progressiva, esclerose múltipla; doença de Creutzfeld Jacob, doença de Parkinson, demência relacionada com HIV, ALS (esclerose lateral amiotrófica), miosite do corpo de inclusão (IBM), Diabetes de Início no Adulto; amiloidose cardíaca senil; tumores endócrinos e outras doenças, incluindo doenças oculares associadas com amiloide que alvejam os tecidos diferentes do olho, tal como o córtex visual, incluindo déficits visuais corticais; a câmara anterior e o nervo ótico, incluindo glaucoma; as lentes, incluindo catarata devido à deposição de beta-amiloide; o vítreo, incluindo amiloidose ocular; a retina, incluindo degeneração retinal primárias e degeneração macular, em particular degeneração macular relacionada com a idade; o nervo ótico, incluindo agrupamento do nervo ótico, neuropatia ótica e neurite ótica e a córnea, incluindo distrofia em treliça.

[00248] Em uma forma de realização preferida os compostos da presente invenção podem ser utilizados pelo tratamento da doença de Alzheimer, deterioração cognitiva branda (MCI), demência do corpo de Lewy (LBD), esclerose lateral amiotrófica (ALS), miosite do corpo de inclusão (IBM) e degeneração macular relacionada com a idade (AMD). Em uma forma de realização particularmente preferida os compostos da presente invenção podem ser utilizados pelo tratamento da doença de Alzheimer.

[00249] A capacidade de um composto inibir a agregação de Aβ pode, por exemplo, ser determinada usando espectroscopia de correlação de fluorescência como descrito em Rzepecki et al., J. Biol. Chem., 2004, 279(46), 47497-47505 ou pelo uso de ensaio de espectrofluorescência de tioflavina T.

[00250] Em outra forma de realização os compostos da presente invenção podem ser usados pelo tratamento ou alívio dos efeitos das doenças oculares associadas com anormalidades/mudanças patológicas nos tecidos do sistema visual, particularmente associados com anormalidades/mudanças

patológicas relacionadas com beta amiloide nos tecidos do sistema visual, tal como, por exemplo, degradação neuronal. As ditas anormalidades patológicas podem ocorrer, por exemplo, nos tecidos diferentes do olho, tal como o córtex visual levando aos déficits visuais corticais; a câmara anterior e o nervo ótico levando a glaucoma; as lentes levando a catarata devido à deposição de beta-amiloide; o vítreo levando a amiloidose ocular; a retina levando a degeneração retinal primária e degeneração macular, por exemplo, degeneração macular relacionada com a idade; o nervo ótico levando a agrupamento do nervo ótico, neuropatia ótica e neurite ótica e a córnea levando a distrofia em treliça.

[00251] Os compostos de acordo com a presente invenção também podem ser fornecidos na forma da mistura com pelo menos um composto biologicamente ativo adicional e/ou um carregador farmaceuticamente aceitável e/ou um diluente e/ou um excipiente. O composto e/ou o composto biologicamente ativo adicional são preferivelmente presentes em uma quantidade terapeuticamente efetiva.

[00252] A natureza do composto biologicamente ativo adicional dependerá do uso pretendido da mistura. A substância biologicamente ativa adicional ou composto pode exercer seu efeito biológico pelo mesmo ou um mecanismo similar como o composto de acordo com a invenção ou por um mecanismo não relacionado de ação ou pela multiplicidade de mecanismos relacionados e/ou não relacionados de ação.

[00253] Geralmente, o composto biologicamente ativo adicional pode incluir os intensificadores de transmissão de nêutron, medicamentos psicoterapêuticos, inibidores de acetilcolina esterase, bloqueadores de canal de cálcio, aminas biogênicas, tranquilizantes de benzodiazepina, síntese de acetilcolina, armazenagem ou intensificadores de liberação, agonistas receptores pós-sinápticos de acetilcolina, inibidores de monoamina oxidase-A ou -B, antagonistas receptores de glutamato de N-metil-D-aspartato,

medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais, antioxidantes e antagonistas receptores serotonérgicos. Em particular, o composto biologicamente ativo adicional pode ser selecionado do grupo que consiste de um composto usado no tratamento de amiloidose, compostos contra tensão oxidativa, compostos antiapoptóticos, queladores metálicos, inibidores de reparo de DNA tal como pirenzepina e metabólitos, ácido 3-amino-1-propanossulfônico (3APS), 1,3-propanodissulfonato (1,3PDS), ativadores de α-secretase, inibidores de β- e γ-secretase, proteínas tau, neurotransmissores, quebradores da lâmina β, atraentes para o ajuste de amiloide beta / anuladores de componentes celulares, inibidores de amiloide beta truncado de terminal N incluindo amiloide beta piroglutamatado 3-42, moléculas anti-inflamatórias ou inibidores de colinoesterase (ChEIs) tal como tacrina, rivastigmina, donepezila e/ou galantamina, agonistas de M1, outros medicamentos incluindo qualquer amiloide ou tau que modifica medicamento e suplementos nutritivos, um anticorpo, incluindo qualquer anticorpo funcionalmente equivalente ou partes funcionais destes, um fragmento de peptídeo antigênico Aβ que consiste de uma extensão simples ou repetitiva de uma pluralidade de resíduos de aminoácidos contínuos da parte de terminal N do peptídeo Aβ.

[00254] Ainda em uma forma de realização, as misturas de acordo com a invenção podem compreender niacina ou memantina junto com um composto de acordo com a presente invenção e, opcionalmente, um carregador e/ou um diluente e/ou um excipiente farmaceuticamente aceitável.

[00255] Ainda em outra forma de realização da invenção as misturas são fornecidas que compreendem como um composto biologicamente ativo adicional “antipsicóticos atípicos” tal como, por exemplo, clozapina, ziprasidona, risperidona, aripiprazol ou olanzapina para o tratamento de sintomas psicóticos positivos e negativos incluindo alucinações, ilusões, distúrbios de pensamento (manifestados pela incoerência marcada, perda de associação, tangencialidade) e comportamentos bizarros ou desorganizados,

bem como anedonia, afeto insípido, apatia e social afastamento social, junto com um composto de acordo com a invenção e, opcionalmente, um carregador e/ou um diluente e/ou um excipiente farmaceuticamente aceitável.

[00256] Outros compostos que podem ser adequadamente usados nas misturas na combinação com o composto de acordo com a presente invenção são, por exemplo, descritos no WO 2004/058258 (ver especialmente as páginas 16 e 17) incluindo alvos de medicamentos terapêuticos (páginas 36 a 39), ácidos alcanossulfônicos e ácidos alcanolsulfúricos (páginas 39 a 51), inibidores de colinesterase (páginas 51 a 56), antagonistas receptores NMDA (páginas 56 a 58), estrogênios (páginas 58 a 59), medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (páginas 60 e 61), antioxidantes (páginas 61 e 62), agonistas receptores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPAR) (páginas 63 a 67), agentes de diminuição de colesterol (páginas 68 a 75), inibidores amiloide (páginas 75 a 77), inibidores de formação amiloide (páginas 77 a 78), queladores metálicos (páginas 78 e 79), antipsicóticos e antidepressantes (páginas 80 a 82), suplementos nutricionais (páginas 83 a 89) e compostos que aumentam a disponibilidade das substâncias biologicamente ativas no cérebro (ver páginas 89 a 3) e pró-medicamentos (páginas 93 e 94), no qual o documento é incorporado neste por referência.

[00257] Em uma forma de realização preferida o composto biologicamente ativo adicional é um anticorpo incluindo qualquer anticorpo funcionalmente equivalente ou partes funcionais destes. O anticorpo pode preferivelmente ser monoclonal, quimérico ou humanizado.

[00258] Em um aspecto adicional da invenção, a mistura é fornecida que compreende a adição ao composto da invenção um anticorpo incluindo partes funcionais destes, ou, mais particularmente, um anticorpo monoclonal incluindo partes funcionais destes, que reconhece e liga-se ao amiloide β (Aβ), particularmente à conformação natural de amiloide β, que é aos oligômeros de amiloide e fibras, mas não espécies amiloides linearizadas.

[00259] Em particular, os ditos anticorpos são capazes de inibir, *in vitro* e *in vivo*, a agregação de peptídeos monoméricos amiloidogênicos, especificamente peptídeos monoméricos β-amiloide tal como, por exemplo, peptídeos monoméricos Aβ 1-39; 1-40, 1-41, 1-42, ou 1-43, mas especialmente peptídeos monoméricos $A\beta_{1-42}$, nas fibrilas ou filamentos amiloide polimérico molecular alto. Através da inibição dos peptídeos monoméricos de agregação de amiloidogênicos estes anticorpos são capazes de evitar ou diminuir a formação de placas amiloide, particularmente a forma amiloide (1-42), que é conhecida para tornar-se insolúvel pela mudança da conformação secundária a ser a maior parte das placas amiloide nos cérebros dos animais doentes ou humanos.

[00260] Em outro aspecto da invenção, a mistura compreende anticorpos que, na coincubação com fibrilas amiloide poliméricas molecular alta pré-formada ou filamentos formados pela agregação de peptídeos monoméricos amiloide, especificamente peptídeos monoméricos β-amiloide tal como, por exemplo, peptídeos monoméricos Aβ 1-39; 1-40, 1-41, 1-42, ou 1-43, mas especialmente peptídeos monoméricos $A\beta_{1-42}$, são capazes de desagregar as ditas fibrilas ou filamentos amiloide polimérico molecular alto. Através da desagregação das fibrilas ou filamentos poliméricos amiloidogênicos estes anticorpos são capazes de evitar ou diminuir a formação das placas amiloide leva a um alívio dos sintomas associados com a doença e um atraso ou reversão de sua progressão.

[00261] Ainda em outro aspecto da invenção, a mistura compreende um anticorpo, mas especialmente um anticorpo monoclonal ou partes funcionais destes, cujo anticorpo é bifuncional ou biespecífico em que este exibe ambos uma propriedade de inibição de agregação bem como uma propriedade de desagregação como definido neste anteriormente, particularmente unido com um alto grau de sensibilidade conformacional.

[00262] Em uma forma de realização, a mistura compreende um

anticorpo que reconhece e liga-se a um epítopo conformacional, particularmente um epítopo conformacional está presente na parte de terminal N do peptídeo amiloide β, particularmente embebido na seguinte região de núcleo da parte de terminal N do peptídeo amiloide β:

Val-	His-	His-	Gln-	Lys-	Leu-	Val-	Phe-	Phe-	Ala-	Glu-	Asp-
12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23

[00263] Particularmente um epítopo localizado em uma região da proteína β-amiloide entre o resíduo de aminoácido 12 a 24, particularmente entre os resíduos 14 a 23, mais particularmente entre os resíduos de aminoácidos 14 e 20, que compreende três reconhecimento distinto e locais de ligação que os resíduos são predominantemente envolvidos na ligação da proteína β-amiloide e localizado na posição 16, 17 e na posição 19 e 20 e na posição 14, respectivamente.

[00264] Em uma forma de realização específica a mistura da presente invenção compreende, a adição do composto da invenção, um anticorpo, particularmente um anticorpo bifuncional, mas especificamente um anticorpo monoclonal, particularmente um anticorpo monoclonal bifuncional, incluindo qualquer anticorpo funcionalmente equivalente ou partes funcionais destes, cujo anticorpo tem as propriedades características de um anticorpo produzido por uma linha celular de hibridoma selecionada do grupo que consiste de FP 12H3, FP 12H3-C2 e FP 12H3-G2 depositado em 01 de Dezembro de 2005 e 09 de Dezembro de 2005, respectivamente, como DSM ACC2752, DSM ACC 2750 e DSM ACC2751, respectivamente, ET 7E3 depositado em 08 de Dezembro de 2005 como DSM ACC2755 e EJ 7H3 depositado em 08 de Dezembro de 2005 como DSM ACC2756.

[00265] Mais particularmente, a invenção diz respeito a um anticorpo incluindo qualquer anticorpo funcionalmente equivalente ou partes funcionais destes produzido por uma linha celular de hibridoma selecionada do grupo que consiste de FP 12H3, FP 12H3-C2 e FP 12H3-G2 depositada em 01 de Dezembro de 2005 e 09 de Dezembro de 2005, respectivamente, como DSM

ACC2752, DSM ACC 2750 e DSM ACC2751, respectivamente, ET 7E3 depositado em 08 de Dezembro de 2005 como DSM ACC2755 e EJ 7H3 depositado em 08 de Dezembro de 2005 como DSM ACC2756.

[00266] Os anticorpos acima são descritos na aplicação internacional publicada WO 2007/068412, que é incorporado neste por referência.

[00267] Em um aspecto adicional, o anticorpo que é compreendido em uma mistura de acordo com a invenção é um anticorpo quimérico ou um fragmento deste, ou um anticorpo humanizado ou um fragmento deste. Estes e os anticorpos adicionais que podem ser adequadamente usados dentro das misturas de acordo com a presente invenção são descritos, por exemplo, no Pedido Internacional PCT/US2007/073504 depositado em 13 de Julho de 2007.

[00268] Se o anticorpo é um anticorpo humanizado, preferivelmente exibe uma cadeia leve e uma cadeia pesada como descrito na SEQ ID N°. 2 e SEQ ID N°. 4 do Pedido Internacional N°. PCT/US2007/073504 ou exibe uma região variável de cadeia leve e uma região variável de cadeia pesada como descrito na SEQ ID N°. 1 e SEQ ID N°. 3 do Pedido Internacional N°. PCT/US2007/073504. Estas sequências também são mostradas na listagem de sequência anexa.

[00269] Ainda em outro aspecto da invenção, a mistura é fornecida que compreende, a adição do composto de acordo com a invenção e como descrito anteriormente neste, um fragmento de peptídeo de parte de terminal N do peptídeo Aβ, particularmente um fragmento de peptídeo Aβ que consiste de uma extensão simples ou repetitivo entre 13 e 15 resíduos de aminoácidos contínuos de parte de terminal N do peptídeo Aβ, mas particularmente um fragmento de peptídeo Aβ que consiste dos resíduos de aminoácidos selecionados do grupo que consiste de resíduos 1-15, 1-14 e 1-13 a partir da parte de terminal N do peptídeo Aβ, mais particularmente do resíduo 1-15, incluindo fragmentos funcionalmente equivalentes destes, mas especialmente

um fragmento de peptídeo Aβ como mencionado anteriormente ligado a, ou incorporado ou reconstituído em uma partícula/adjuvante carregadora tal como, por exemplo, um lipossomo. O fragmento de peptídeo pode ser compreendido em uma composição de vacina. Em particular, o antígeno de peptídeo é modificado por uma porção lipofílica ou hidrofóbica, que facilita a inserção na bicamada de lipídeo de carregador de lipossomo/adjuvante imune, particularmente por uma porção lipofílica ou hidrofóbica que funciona como uma âncora pelo peptídeo na bicamada de lipossomo e tem uma dimensão que leva ao peptídeo sendo posicionado e estabilizado na proximidade da superfície de lipossomo.

[00270] Ainda em uma forma de realização da invenção, a porção lipofílica ou hidrofóbica é um ácido graxo, um triglicerídeo ou um fosfolipídeo, mas especialmente um ácido graxo, um triglicerídeo ou um fosfolipídeo. Em particular, a porção hidrofóbica é ácido palmítico e a preparação de lipossomo pode além disso conter um adjuvante tal como, por exemplo, lipídeo A, alume, fosfato de cálcio, interleucina-1 e/ou microcápsulas de polissacarídeos e proteínas, mas particularmente um lipídeo A desintoxicado, tal como monofosforila ou lipídeo A de difosforila, ou alume.

[00271] Estes e composições adicionais que podem ser adequadamente usados nas misturas da presente invenção são descritos, por exemplo, na aplicação internacional publicada WO 2007/068411.

[00272] O diagnóstico de uma doença ou condição associada ao amiloide ou de uma pré-disposição a uma doença ou condição associada ao amiloide em um paciente pode ser atingido pela detecção da ligação específica de um composto de acordo com a invenção à proteína amiloide em uma amostra ou *in situ,* que inclui a condução da amostra ou uma parte corporal específica ou área corporal suspeitada para conter o antígeno amiloide em contato com um composto da invenção que liga-se a proteína

amiloide, permitindo o composto da invenção ligar-se à proteína amiloide para formar um complexo de composto/proteína, detectando a formação do complexo de composto/proteína e correlacionando a presença ou ausência do complexo de composto/proteína com a presença ou ausência da proteína amiloide na amostra ou parte ou área corporal específico, opcionalmente comparando a quantidade do dito complexo do composto/proteína em um valor de controle normal, em que um aumento na quantidade do dito agregado comparado em um valor de controle normal pode indicar que o dito paciente sofre de ou está no risco do desenvolvimento de uma doença ou condição associada ao amiloide.

[00273] O monitoramento da doença residual mínima em um paciente seguindo o tratamento com um composto ou uma mistura de acordo com a invenção pode ser atingido pela detecção da ligação específica de um composto de acordo com a invenção à proteína amiloide em uma amostra ou *in situ,* que inclui a condução da amostra ou uma parte corporal específica ou área corporal para conter o antígeno amiloide em contato com um composto da invenção que liga-se a proteína amiloide, permitindo o composto para ligar-se à proteína amiloide para formar um complexo de composto/proteína, detectando a formação do complexo de composto/proteína e correlacionando a presença ou ausência do complexo de composto/proteína com a presença ou ausência da proteína amiloide na amostra ou parte ou área corporal específica, opcionalmente comparando a quantidade do dito complexo de composto/proteína em um valor de controle normal, em que um aumento na quantidade do dito agregado comparado em um valor de controle normal pode indicar que o dito paciente ainda pode sofrer de uma doença residual mínima.

[00274] A predição da sensibilidade de um paciente em um tratamento com um composto ou composição ou uma mistura de acordo com a invenção pode ser atingido pela detecção da ligação específica de um composto de acordo com a invenção à proteína amiloide em uma amostra ou *in situ,* que

inclui a condução da amostra ou uma parte corporal específica ou área corporal suspeita por conter a proteína amiloide em contato com um composto da invenção que liga-se à proteína amiloide, permitindo o composto para ligar-se à proteína amiloide para formar um complexo de composto/proteína, detectando a formação do complexo do composto/proteína e correlacionando a presença ou ausência do complexo do composto/proteína com a presença ou ausência da proteína amiloide na amostra ou parte corporal específica ou área, opcionalmente comparando a quantidade do dito complexo de composto/proteína antes e depois do início do tratamento, em que uma diminuição na quantidade do dito agregado pode indicar que o dito paciente tem um potencial alto sendo susceptível ao tratamento.

[00275] Em um aspecto adicional da presente invenção, o composto da fórmula (I) pode conter um radionuclídeo (por exemplo, ^{125}I, ^{124}I, ^{123}I ou ^{18}F). Estes compostos podem ser úteis pelo diagnóstico *in vivo* ou formando a imagem de doenças associadas ao amiloide, preferivelmente da doença de Alzheimer, por exemplo, nos métodos tal como tomografia computadorizada de emissão de fóton simples (formador de imagem SPECT) ou tomografia de emissão de pósitron (PET).

[00276] Nas aplicações radiofarmacêuticas, o composto da presente invenção é preferivelmente administrado em uma formulação radiofarmacêutica que compreende o composto da invenção. A "radioformulação farmacêutica" é definida na presente invenção como uma formulação que compreende o composto da presente invenção (tal como um composto da fórmula (I) ou um sal deste) em uma forma adequada para administração aos mamíferos, tais como humanos. Preferivelmente uma formulação radiofarmacêutica ainda compreende um excipiente fisiologicamente aceitável. A administração é preferivelmente realizada pela injeção da formulação como uma solução aquosa. Uma tal formulação pode opcionalmente conter os ingredientes adicionais tal como tampões;

solubilizadores farmaceuticamente aceitáveis (por exemplo, ciclodextrinas ou tensoativos tal como Pluronic, Tween ou fosfolipídios); estabilizadores farmaceuticamente aceitáveis ou antioxidantes (tal como ácido ascórbico, ácido gentísico ou ácido para-aminobenzoico). A dosagem do composto da presente invenção variará dependente do composto exato a ser administrado, o peso do paciente e outros variáveis como seria aparente a um médico habilitado na técnica. Geralmente, a dosagem deve estar na faixa 0,001 µg/kg a 10 µg/kg, preferivelmente 0,01 µg/kg a 1,0 µg/kg.

[00277] As amostras biológicas que podem ser usadas no diagnóstico de uma doença ou condição associada ao amiloide para diagnóstico de uma pré-disposição em uma doença ou condição associada ao amiloide ou pelo monitoramento da doença residual mínima em um paciente ou para predizer a sensibilidade de um paciente em um tratamento com um composto ou uma composição ou uma mistura de acordo com a invenção e como descrito anteriormente são, por exemplo, fluidos tal como soro, plasma, saliva, secreções gástricas, muco, fluido cerebroespinhal, fluido linfático e outros, ou tecido ou amostras de células obtidas de um organismo tal como tecido neural, cerebral, cardíaco ou vascular. Para a determinação da presença ou ausência da proteína amiloide em uma amostra qualquer imunoensaio conhecido aquela pessoa habilitada na técnica (ver Harlow e Lane, Antibodies: A Laboratory Manual (Cold Spring Harbor Laboratory, New York, 1988, 555 to 612) pode ser usado tal como, por exemplo, ensaios que utilizam os métodos de detecção indiretos usando os reagentes secundários para a detecção, ELISA's e imunoprecipitação e ensaios de aglutinação. Uma descrição detalhada destes ensaios é, por exemplo, dada no WO96/13590 a Maertens e Stuyver, Zrein et al. (1998) e WO96/29605.

[00278] Para o diagnóstico *in situ*, o composto ou composição ou mistura de acordo com a invenção e como descrito neste antes podem ser administrados ao organismo a ser diagnosticado pelos métodos conhecidos na

técnica tal como, por exemplo, injeção intravenosa, intranasal, intraperitoneal, intracerebral, intra-arterial tal que uma ligação específica entre o composto de acordo com a invenção e o antígeno amiloide pode ocorrer. O complexo de composto/proteína pode ser detectado através de um rótulo ligado ao composto.

[00279] Os imunoensaios usados nas aplicações diagnósticas ou nas aplicações para o diagnóstico de uma pré-disposição em uma doença ou condição associada ao amiloide ou pelo monitoramento da doença residual mínima em um paciente ou para a predição da sensibilidade de um paciente a um tratamento com um composto ou composição ou uma mistura de acordo com a invenção e como descrito anteriormente, tipicamente contam com os antígenos rotulados, anticorpos ou reagentes secundários para a detecção. Estas proteínas ou reagentes podem ser rotuladas com os compostos geralmente conhecidos aquela pessoa habilitada na técnica incluindo enzimas, radioisótopos e substâncias fluorescentes, luminescentes e cromogênicas incluindo partículas coloridas, tal como ouro coloidal e pérolas de látex. Destes, a rotulação radioativa pode ser usada por quase todos os tipos de ensaios e com mais variações. Os rótulos conjugados por enzima são particularmente úteis quando a radioatividade deve ser evitada ou quando os resultados rápidos são necessários. Os fluorocromos, embora requerem o equipamento caro para seu uso, fornece um método muito sensível de detecção. Os anticorpos úteis nestes ensaios incluem anticorpos monoclonais, anticorpos policlonais e anticorpos policlonais purificados por afinidade.

[00280] Alternativamente, o composto da invenção pode ser rotulado indiretamente pela reação com as substâncias rotuladas que tem uma afinidade para imunoglobulina, tal como proteína A ou G ou segundo os anticorpos. O anticorpo pode ser conjugado com uma segunda substância e detectada com uma terceira substância rotulada tendo uma afinidade para a segunda substância conjugada ao anticorpo. Por exemplo, o anticorpo pode

ser conjugado a biotina e o conjugado por anticorpo-biotina detectado usando a avidina rotulada ou estreptavidina. Similarmente, o anticorpo pode ser conjugado em um hapteno e o conjugado pelo anticorpo-hapteno detectado usando o anticorpo anti-hapteno rotulado.

[00281] Aquela pessoa com habilidade comum na técnica conhecerá estes e outros rótulos adequados que podem ser utilizados de acordo com a presente invenção. A ligação destes rótulos aos anticorpos ou fragmentos destes podem ser acompanhados usando técnicas padrão comumente conhecido aquela pessoa habilitada na técnica. As técnicas típicas são descritas por Kennedy, J. H., et al., 1976 (Clin. Chim. Acta 70:1-31) e Schurs, A. H. W. M., et al. 1977 (Clin. Chim Acta 81:1-40). As técnicas de ligação mencionadas por último são os métodos de glutaraldeído, o método de periodato, o método de dimaleimida e outros, todos de que são incorporados por referência neste.

[00282] Os imunoensaios utilizam um método de anticorpo duplo para a detecção da presença de um analito, em que o anticorpo é rotulado indiretamente pela reatividade com um segundo anticorpo que foi rotulado com um rótulo detectável. O segundo anticorpo é preferivelmente um que liga-se aos anticorpos do animal de que o anticorpo monoclonal é derivado. Em outras palavras, se o anticorpo monoclonal é um anticorpo de camundongo, então o segundo anticorpo rotulado é um anticorpo anti-camundongo. Para o anticorpo monoclonal a ser usado no ensaio descrito abaixo, este rótulo é preferivelmente uma pérola revestida por anticorpo, particularmente uma pérola magnética. Para o anticorpo policlonal a ser utilizado no imunoensaio descrito neste, o rótulo é preferivelmente uma molécula detectável tal como uma substância radioativa, fluorescente ou um eletroquimioluminescente.

[00283] Um sistema de anticorpo duplo alternativo, frequentemente referido como sistemas de formato rápido por causa destes são adaptados as

determinações rápidas da presença de um analito, também pode ser utilizado dentro do escopo da presente invenção. O sistema requer a afinidade alta entre o anticorpo e o analito. De acordo com uma forma de realização da presente invenção, a presença do antígeno amiloide é determinado usando um par de anticorpos, cada específico para o antígeno amiloide. Um dos ditos pares de anticorpos é referido neste como um "anticorpo detector" e o outro do dito par de anticorpos é referido neste como um "anticorpo de captura". O anticorpo monoclonal pode ser usado como um anticorpo de captura ou um anticorpo detector. O anticorpo monoclonal também pode ser usados como tanto anticorpo de captura quanto detector, juntos em um ensaio simples. Uma forma de realização da presente invenção deste modo usa o método de sanduíche de anticorpo duplo para a detecção do antígeno amiloide na amostra do fluido biológico. Neste método, o analito (antígeno amiloide) é colocado entre o anticorpo detector e o anticorpo de captura, o anticorpo de captura sendo irreversivelmente imobilizado em um suporte sólido. O anticorpo detector deve conter um rótulo detectável, a fim de identificar a presença do sanduíche de anticorpo-analito e deste modo a presença do analito.

[00284] As substâncias da fase de sólido exemplar incluem, mas não limitado a, placas microtituladoras, tubos de teste de poliestireno, magnético, plástico ou pérolas de vidro e lâminas que são bem conhecidas no campo dos radioimunoensaio e imunoensaio de enzima. Os métodos para os anticorpos de ligação as fases sólidas também são bem conhecidas aquela pessoa habilitada na técnica. Mais recentemente, um número de material poroso tal como náilon, nitrocelulose, acetato de celulose, fibras de vidro e outros polímeros porosos foram utilizados como os suportes sólidos.

[00285] A carga da placa no tecido e/ou fluido corporal (tal como uma camada de célula de3 gânglio retinal de um animal, particularmente um mamífero, mas especialmente um humano que sofre de uma doença ocular

associada com as anormalidades/mudanças patológicas nos tecidos do sistema visual, particularmente associados com anormalidades/mudanças patológicas relacionadas com beta amiloide nos tecidos do sistema visual) podem ser calculados pelos métodos conhecidos na técnica tal como que divulgados em Ding, J. et al., "Targeting age-related macular degeneration with Alzheimer's disease based immunotherapies: Anti-amyloid-b antibody attenuates pathologies in an age-related macular degeneration mouse model", Vision Research (2007), doi:10.1016/j.visres.2007.07.025.

[00286] Um composto de acordo com a presente invenção também pode ser incorporado em um kit do teste para a detecção de uma proteína amiloide. O kit do teste tipicamente compreende um recipiente mantendo um ou mais compostos de acordo com a presente invenção e instruções para o uso do composto para o propósito da ligação em uma proteína amiloide para formar um complexo de composto/proteína e detecção da formação do complexo de composto/proteína tal que a presença ou ausência do complexo do composto/proteína correlaciona com a presença ou ausência da proteína amiloide.

[00287] O termo "kit de teste" refere-se em geral a qualquer kit diagnóstico conhecido na técnica. Mais especificamente, o último termo refere-se a um kit diagnóstico como descrito em Zrein et al. (1998).

[00288] A inibição da agregação de Aβ_{1-42} pelos compostos da presente invenção podem ser medidos usando qualquer ensaio adequado conhecido na técnica. Um ensaio *in vitro* padrão para a medição da inibição de agregação é descrita.

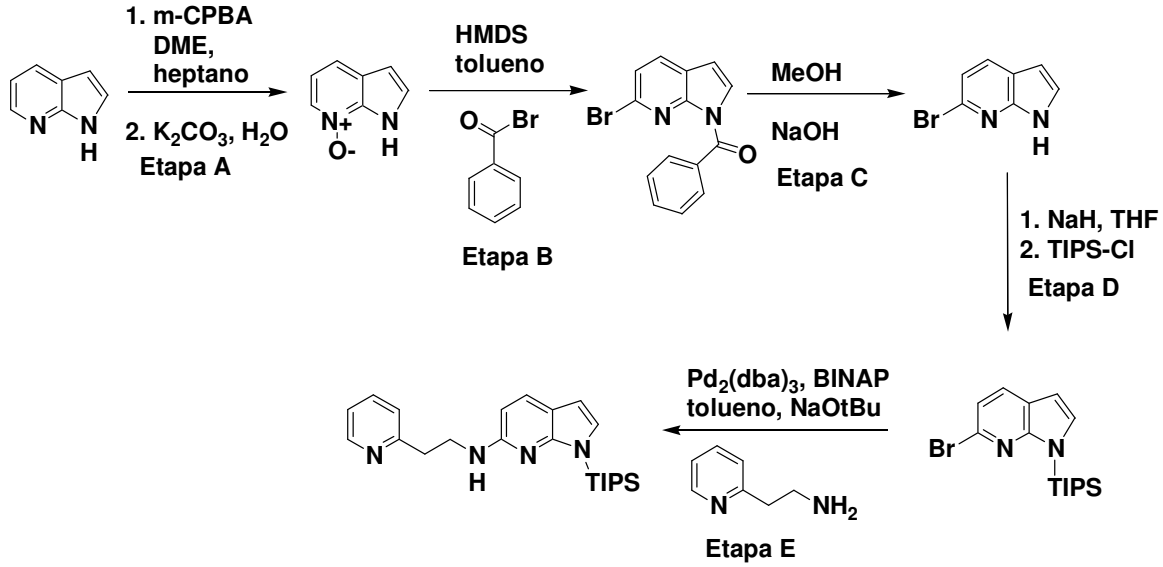
[00289] A síntese dos compostos da invenção inibindo a agregação de Aβ_{1-42} e seu ensaio de atividade biológica é descrito nos seguintes exemplos que não são pretendidos ser limitantes em qualquer maneira.

Exemplos

[00290] Todos os reagentes e solventes foram obtidos de fontes

comerciais e usados sem purificação adicional. O espectro de próton (^{1}H) foi registrado em um espectrômetro 400 M Hz RMN nos solventes deuterados. O espectro de massa (MS) foi registrado em um espectrômetro Finnigan MAT TSQ 7000. A cromatografia foi realizada usando o gel de sílica (Fluka: gel de sílica 60, 0,063-0,2 mm) e os solventes adequados como indicado nos exemplos específicos. A purificação cintilante foi conduzida com um sistema cintilante de purificação Biotage Isolera One usando cartuchos HP-Sil SNAP (Biotage) e o gradiente de solvente indicado nos exemplos específicos. A cromatografia de camada fina (TLC) foi realizada nas placas do gel de sílica com detecção UV. A cromatografia de camada fina preparativa (Prep-TLC) foi conduzida com 0,5 mm ou placas de gel de sílica de 1 mm (Analtech: Uniplate, F_{254}) e os solventes indicados nos exemplos específicos.

Exemplo preparativo 1



Etapa A

[00291] 7-azaindol comercialmente disponível (1,98 g, 16,8 mmol) foi dissolvido em uma mistura de 1,2-dimetoxietano e n-heptano (30 mL, 1:2) e a mistura foi colocada em um banho de água fria. Então ácido m-cloroperoxibenzoico (5,1 g, 19,5 mmol, ~77 %) foi adicionado em porções com agitação. Um precipitado foi formado após a adição de metade do ácido m-cloroperoxibenzoico. Após a adição ser finalizada, a mistura foi agitada em

temperatura ambiente durante a noite. O precipitado foi coletado pela filtração, lavado com 1,2-dimetoxietano/n-heptano (10 mL, 1:2) e secado em ar para produzir o sal do ácido m-cloroperoxibenzoico do composto do título como um sólido branco (4,41 g, 91 %). O sal foi recolocado em suspensão em água (45 mL) e solução de carbonato de potássio aquoso foi adicionado até o pH ~ 9. Os solventes foram removidos e o resíduo foi purificado pela cromatografia em sílica usando diclorometano/metanol (9/1) como uma fase móvel para produzir o composto do título como um sólido branco (2 g, 91 %).

[00292] ^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-d_6): δ = 6,60 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 8,12 (d, 1H)

Etapa B

[00293] O composto do título da etapa A acima (1 g, 7,46 mmol) foi dissolvido em tolueno (150 mL). A esta solução foram adicionados às gotas no mesmo tempo uma solução de hexametildisilazano (1,56 mL, 7,46 mmol) em tolueno (75 mL) e uma solução de brometo de benzoila (2,24 mL, 18,64 mmol) em tolueno (75 mL). Após a adição simultânea ser finalizada, a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação foi lavada com bicarbonato de sódio saturado (30 mL), salmoura (30 mL) e a fase orgânica foi separada. A fase orgânica foi secada em Na_2SO_4, filtrada e os solventes foram removidos. O resíduo foi purificado pela cromatografia em sílica usando acetato de etila/n-heptano (10/90) para produzir o composto do título como um sólido branco (1,48 g, 65 %), que foi diretamente usado na próxima etapa.

Etapa C

[00294] O composto do título da etapa B acima (1,48 g, 4,9 mmol) foi dissolvido em metanol (90 mL) e uma solução de hidróxido de sódio 1 M foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e filtrada para remover o material insolúvel. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi recolocado em suspensão em diclorometano (100 mL). A mistura

foi sonificada e então agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura foi filtrada e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi purificado pela cromatografia em sílica usando diclorometano/metanol (9/1) como uma fase móvel para produzir o composto do título como um sólido branco (0,59 g, 60 %).

[00295] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 6,53-6,56 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,39-7,42 (m, 1H), 7,84 (d, 1H), 10,5 (br-s, 1H)

Etapa D

[00296] O composto do título da etapa C acima (0,59 g, 2,99 mmol) foi dissolvido em tetraidrofurano (10 mL) e a solução foi esfriada a 0°C. Em hidreto de sódio a 0°C (0,08 g, 3,3 mmol) foi adicionado em porções. Após a adição ser finalizada a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 15 minutos. Então cloreto de triisopropilsilila (0,4 mL, 3 mmol) foi adicionado e a mistura foi aquecida a ~85°C em um banho de areia por 3 horas. A mistura foi diluída com acetato de etila (50 mL) e salmoura (15 mL). A fase orgânica foi separada, secada em Na_2SO_4, filtrada e os solventes foram removidos. O resíduo foi purificado pela cromatografia em sílica usando acetato de etila/n-heptano (10/90) para produzir o composto do título como um óleo incolor (0,53 g, 50 %).

[00297] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,10-1,12 (m, 18H), 1,73-1,82 (m, 3H), 6,51 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,70 (d, 1H)

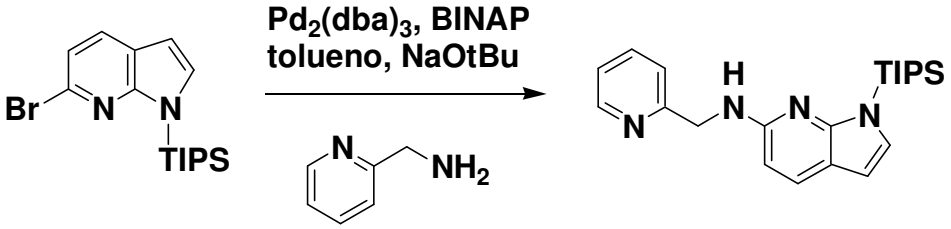
Etapa E

[00298] O composto do título da etapa de preparação D acima (0,045 g, 0,127 mmol) e 2-(2-aminoetil)-piridina comercialmente disponível (0,015 g, 0,127 mmol) foram dissolvidos em tolueno (2 mL) e tratado com 2,2-bis-(difenilfosfino)-1,1-naftaleno (0,016 g, 0,025 mmol) e terc-butilato de sódio (0,031 g, 0,33 mmol). A mistura de reação foi então desgaseificada borbulhando-se argônio através da mistura de reação seguido pela adição de complexo de clorofórmio de tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0,011 g,

0,0126 mmol). O recipiente de reação foi selado e a mistura foi aquecida a ~115°C em um banho de areia por 45 minutos. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (20 mL), bicarbonato de sódio saturado (5 mL) e salmoura (5 mL). A fase orgânica foi separada, secada em Na_2SO_4, filtrada e os solventes foram removidos. O resíduo foi purificado pela cromatografia em sílica usando acetato de etila/n-heptano (20/80) para eluir menos sub-produtos polares, seguido por acetato de etila/n-heptano (40/60) para produzir o composto do título como um óleo laranja claro (0,04 g, 80 %).

[00299] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,10-1,12 (m, 18H), 1,81-1,88 (m, 3H), 3,10 (t, 2H), 3,78 (t, 2H), 4,45-4,67 (br-s, 1H), 6,20 (d, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,10-7,14 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,58 (dt, 1H), 8,56 (d, 1H)

Exemplo preparativo 2



Etapa A

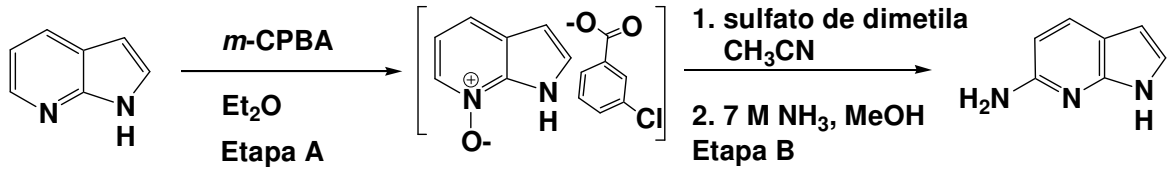
Etapa A

[00300] O composto do título do exemplo preparativo 1 da Etapa D (0,045 g, 0,127 mmol) e 2-(aminometil)-piridina comercialmente disponível (0,015 g, 0,127 mmol) foram dissolvidos em tolueno (2 mL) e tratado com 2,2-bis-(difenilfosfino)-1,1-naftaleno (0,016 g, 0,025 mmol) e terc-butilato de sódio (0,031 g, 0,33 mmol). A mistura de reação foi então desgaseificada borbulhando-se argônio através da mistura de reação seguido pela adição de complexo de clorofórmio de tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0,011 g, 0,0126 mmol). O recipiente de reação foi selado e a mistura foi aquecida a ~115°C em um banho de areia por 45 minutos. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (20 mL), bicarbonato de sódio saturado (5 mL) e

salmoura (5 mL). A fase orgânica foi separada, secada em Na_2SO_4, filtrada e os solventes foram removidos. O resíduo foi purificado pela cromatografia em sílica usando acetato de etila/n-heptano (20/80) para eluir menos sub-produtos polares, seguido por acetato de etila/n-heptano (40/60) para produzir o composto do título como um óleo laranja claro (0,044 g, 90 %).

[00301] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,10-1,12 (m, 18H), 1,62-1,76 (m, 3 H), 4,71 (s, 2H), 5,02-5,08 (br-s, 1H), 6,33-6,37 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 7,10-7,14 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,56 (dt, 1H), 7,61 (d, 1H), 8,53 (d, 1H)

Exemplo preparativo 3



Etapa A

[00302] A uma solução de 7-azaindol comercialmente disponível (5 g, 42,3 mmol) em éter dietílico (350 mL) foi adicionado ácido m-cloroperbenzoico (11 g, 63,4 mmol) em porções em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 5 horas. O produto precipitado foi filtrado e lavado com éter dietílico (50 mL). O sólido foi coletado e dissolvido em uma mistura de água/acetona (50 mL/10 mL) com aquecimento. A mistura foi esfriada a 5°C e o produto cristalizado foi filtrado e secado em ar para produzir o composto do título (11,7 g, 96 %).

[00303] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 6,59 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 12,4 (s, 1H).

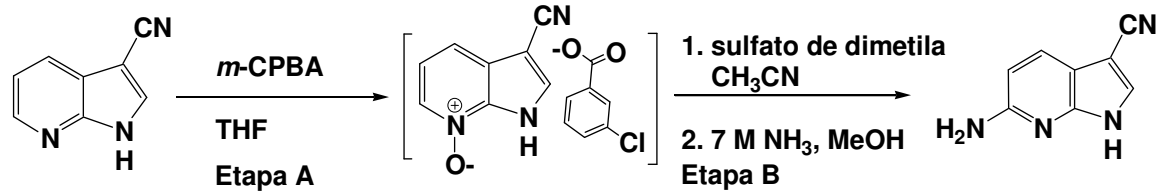
Etapa B

[00304] A uma suspensão do composto do título da etapa A acima (2 g, 6,92 mmol) em acetonitrila seca (15 mL) foi adicionado sulfato de dimetila (0,885 g, 6,92 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 70°C por 8 horas. Então a solução clara foi esfriada em temperatura ambiente. A solução foi distribuída em três tubos selados e esfriado a 0°C sob uma atmosfera de

argônio. Então uma solução 7 M de amônia em metanol (5 mL) foi adicionado em cada tubo. Os tubos selados foram aquecidos a 50-60°C por 48 horas. O solvente foi removido e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila (200 mL) e a fase orgânica foi lavada com solução de Na_2CO_3 diluída, água e salmoura. A fase orgânica foi secada em Na_2SO_4. O solvente foi evaporado e o produto bruto foi purificado pela cromatografia em sílica usando acetato de etila para produzir o composto do título (0,5 g, 54 %).

[00305] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 4,33 (m, 2H), 6,35 (dd, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H).

Exemplo preparativo 4



Etapa A

[00306] A uma solução de 3-ciano-7-azaindol comercialmente disponível (2 g, 13,9 mmol) em tetraidrofurano (150 mL) foi adicionado ácido m-cloroperbenzoico. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. O precipitado foi filtrado e secado para produzir o composto do título (1,89 g, 86 %).

[00307] ^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-d_6): δ = 7,26 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,40 (s, 1H)

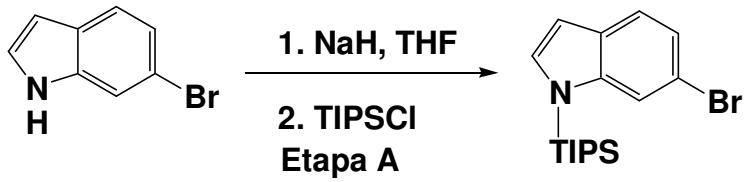
Etapa B

[00308] Uma suspensão do composto do título da etapa A acima (1,89 g, 11,8 mmol) em acetonitrila seca (15 mL) foi adicionado sulfato de dimetila (1,5 g, 11,8 mmol) e a mistura de reação foi aquecida a 80°C durante a noite. A solução clara foi esfriada a temperatura ambiente e transferida em três tubos de 5 mL. Então uma solução 7 M de amônia em metanol (5 mL) foi adicionado em cada tubo. Os tubos selados foram aquecidos a 70°C por 48 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo

foi cristalizado a partir de acetato de etila e n-heptano para produzir o composto do título (0,9 g, 48 %).

[00309] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 3,33 (br-s, 2H), 6,00 (s, 1H), 6,42 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,83 (s, 1H)

Exemplo preparativo 5

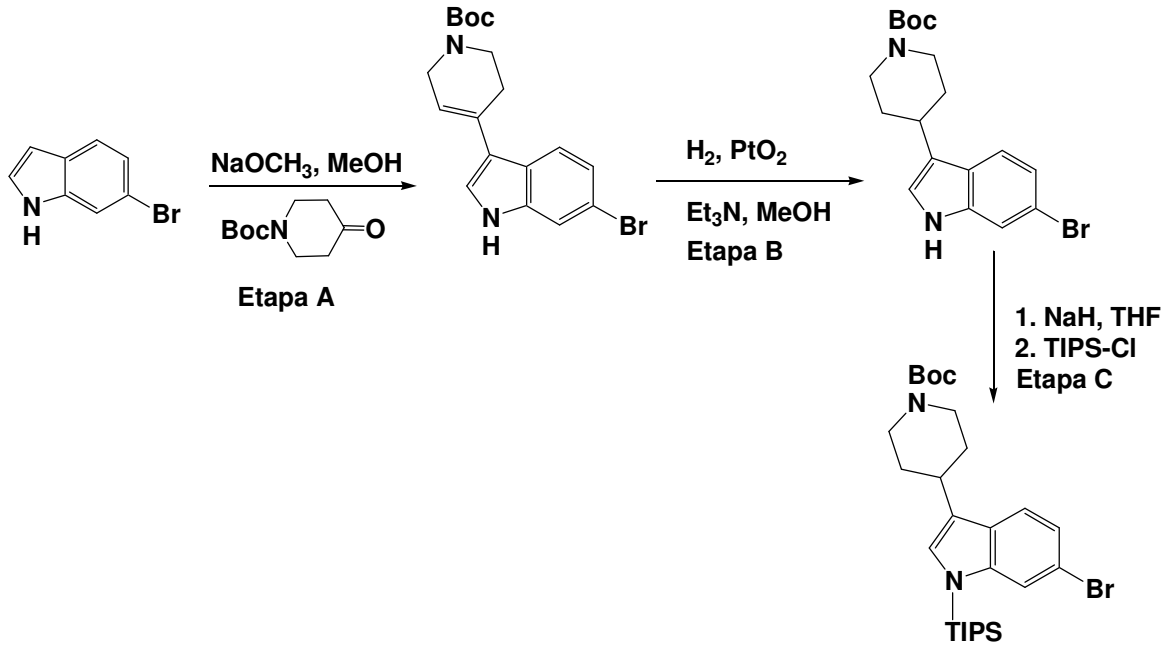


Etapa A

[00310] A uma solução de 6-bromoindol comercialmente disponível (0,5 g, 2,55 mmol) em tetraidrofurano (20 mL) foi adicionado hidreto de sódio (0,095 g, 3,22 mmol) às gotas em temperatura ambiente. A suspensão foi agitada em temperatura ambiente por 10 minutos e cloreto de triisopropilsilila (0,489 g, 2,55 mmol) foi lentamente adicionado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura de reação foi extinta com água e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila (150 mL) e lavado com água, salmoura e secada em Na_2SO_4. O solvente foi removido sob pressão reduzida para dar um resíduo, que foi então purificada pela cromatografia de coluna em gel de sílica (acetato de etila/n-heptano 25/75) para produzir o composto do título (0,890 g, 99 %).

[00311] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,17 (d, 18H), 1,68-1,71 (m, 3H), 6,61 (d, 1H), 7,22-7,24 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,65 (s, 1H)

Exemplo preparativo 6



Etapa A

[00312] A uma solução de 6-bromoindol comercialmente disponível (2,5 g, 12,7 mmol) em metanol (15 mL) foi adicionado uma solução de 25 % de metóxido de sódio em metanol (2 mL) e a mistura de reação foi aquecida a 80°C por 2 dias. Então, a mistura de reação foi concentrada a 1/3 de seu volume e vertido em água gelada (100 mL) e extraída com acetato de etila (3 x 100 mL). A fase orgânica foi lavada com água, salmoura e secada em Na_2SO_4. O solvente foi removido sob pressão reduzida para dar o produto bruto, que foi então purificado pela cromatografia de coluna em sílica (acetato de etila/n-heptano (20/80)) para produzir o composto do título (3,5 g, 72 %).

[00313] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,50 (s, 9H), 2,56 (m, 2H), 3,67 (t, 2H), 4,13 (d, 2H), 6,11 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,16 (s, 1H)

Etapa B

[00314] A uma solução do composto do título da etapa A (1,5 g, 3,97 mmol) em metanol (25 mL) foi adicionado trietil amina (0,8 g, 7,94 mmol) e a mistura foi desgaseificada. Então, óxido de platina (IV) (0,18 g, 0,79 mmol) foi adicionado a uma mistura de reação, seguido pela evacuação e enchendo-se novamente com gás de hidrogênio. O procedimento foi removido por 2-3

vezes e a mistura de reação foi mantida sob uma atmosfera de hidrogênio durante a noite. Então, a mistura de reação foi filtrada através de uma almofada de celite. O filtrado foi concentrado e dissolvido em acetato de etila (200 mL) e a fase orgânica foi lavada com água, salmoura e secada em Na_2SO_4. O solvente foi removido sob pressão reduzida para dar o produto bruto, que foi então purificado em uma coluna de gel de sílica para produzir o composto do título (0,95 g, 63 %).

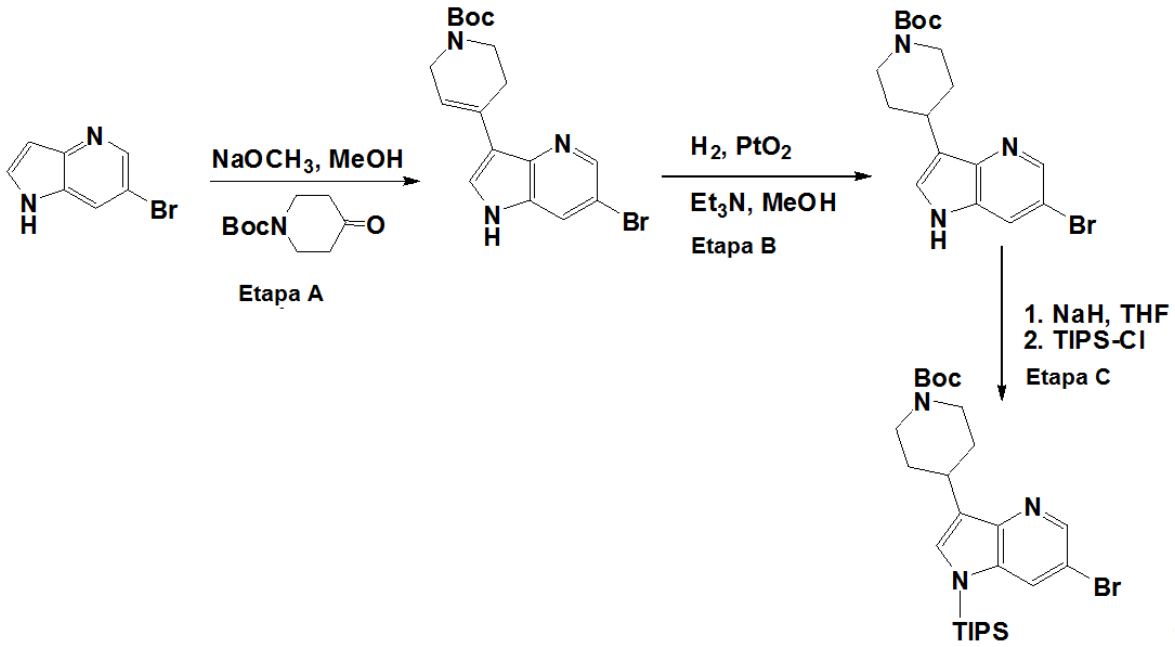
[00315] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,48 (s, 9H), 1,64 (m, 2H), 1,99-2,02 (m, 2H), 2,86-2,91 (m, 3H), 4,11-4,22 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 8,09 (s, 1H)

Etapa C

[00316] A uma solução do composto do título da etapa B acima (0,7 g, 1,84 mmol) em tetraidrofurano (10 mL) foi adicionado hidreto de sódio (0,088 g, 3,68 mmol) e a suspensão foi agitada por 10 minutos. Então cloreto de triisopropilsilila (0,353 g, 1,84 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada por 30 minutos. A mistura de reação foi vertida em acetato de etila (200 mL) e lavada com água, salmoura e secada em Na_2SO_4. Os solventes foram removidos sob pressão reduzida para produzir o produto bruto, que foi então purificado em uma coluna de gel de sílica usando acetato de etila/n-heptano (5/95 a 50/50) para produzir o composto do título (0,9 g, 91 %).

[00317] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,13 (d, 18H), 1,48 (s, 9H), 1,62-1,66 (m, 5H), 1,99-2,04 (m, 2H), 2,88-2,92 (m, 3H), 4,21-4,23 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,58 (d, 1H)

Exemplo preparativo 7



Etapa A

[00318] A uma solução de 6-bromo-4-aza-indol comercialmente disponível (3 g, 15,3 mmol) e 1-Boc-4-piperidona (3,8 g, 19 mmol) em metanol (30 mL) foi adicionado uma solução de 25 % de metóxido de sódio em metanol (4 mL, 18,5 mmol). A mistura de reação foi então agitada a 80°C por 3 horas. Neste tempo uma mistura de reação foi esfriada a temperatura ambiente, vertida em água gelada (20 mL) e extraída com acetato de etila (350 mL). A fase orgânica foi lavada com solução de água e salmoura. A fase orgânica foi secada em Na_2SO_4 e o solvente foi removido sob pressão reduzido para produzir o produto bruto, que foi então purificado em coluna de gel de sílica para produzir o composto do título (3 g, 52 %).

[00319] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,60 (s, 9H), 2,55 (t, 1H), 2,66 (m, 2H), 3,81 (m, 2H), 4,27 (d, 2H), 7,22 (s,1H), 7,44 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,97 (s, 1H)

Etapa B

[00320] A uma solução do composto do título da etapa A acima (0,45 g, 1,19 mmol) em metanol (15 mL) foi adicionado trietilamina (54 mg, 0,53 mmol) e a mistura foi desgaseificada. Após a adição de óxido de platina (IV) (0,062 g, 0,185 mmol), a mistura de reação foi evacuada e enchendo-se com

gás de hidrogênio (repetido duas vezes mais). A mistura de reação foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio por 16 horas. A mistura de reação foi filtrada através de celite e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi então purificado em uma coluna de gel de sílica usando acetato de etila/n-heptano (10/90) para produzir o composto do título (0,185 g, 42 %).

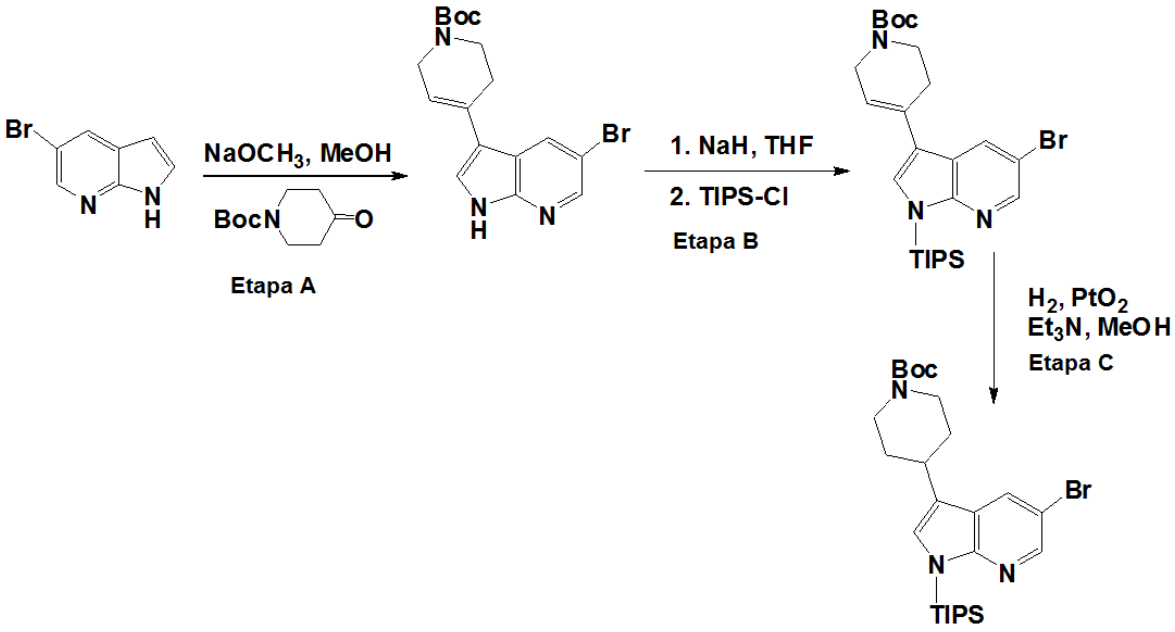
[00321] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,50 (s, 9H), 1,69 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 4,22 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,82(d, 1H), 8,26 (brs, 1H), 8,51 (d, 1H)

Etapa C

[00322] A uma solução do composto do título da etapa B acima (0,110 g, 0,28 mmol) em tetraidrofurano (5 mL) foi adicionado hidreto de sódio (0,014 g, 0,56 mmol). A suspensão foi agitada em temperatura ambiente por 10 minutos. Após a adição de cloreto de triisopropilsilila (0,055 g, 0,28mmol), a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. Neste período, a mistura de reação foi extinta com água, vertida em acetato de etila (150 mL), lavada com solução de água e salmoura. A fase orgânica foi separada, secada em Na_2SO_4 e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado em uma coluna de gel de sílica para produzir o composto do título (0,105 g, 70 %).

[00323] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,13 (d, 18H), 1,47 (s, 9H), 1,63-1,64 (m, 5H), 2,04-2,12 (m, 2H), 2,90-2,95 (m, 2H), 3,16-3,20 (m, 1H), 4,20-4,21 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,45 (d, 1H)

Exemplo preparativo 8



Etapa A

[00324] A uma solução de 5-bromo-7-azaindol comercialmente disponível (3 g, 15,2 mmol) e 1-Boc-4-piperidona (4,2 g, 21,1 mmol) em metanol (25 mL) foi adicionado uma solução de 25 % de metóxido de sódio em metanol (4 mL, 18,5 mmol). Então, a mistura de reação foi agitada a 80°C por 2 dias. A mistura de reação vertida em acetato de etila (350 mL) e lavada com solução de água e salmoura. A fase orgânica foi secada em Na_2SO_4 e o solvente foi removido sob pressão reduzida para produzir o produto bruto, que foi então cristalizado a partir de uma mistura de acetato de etila/n-heptano para produzir o composto do título (4,2 g, 73 %).

[00325] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,52 (s, 9H), 2,55 (s, 2H), 3,70 (t, 2H), 4,16 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 9,40 (brs, 1H)

Etapa B

[00326] A uma solução agitada do composto do título da etapa A acima (3,2 g, 8,4 mmol) em tetraidrofurano foi adicionado hidreto de sódio (0,3 g, 12,6 mmol) e a suspensão foi agitada em temperatura ambiente por 10 minutos. Então cloreto de triisopropilsilila (1,62 g, 8,4 mmol) foi lentamente adicionado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 2

horas. Neste período, a mistura de reação foi extinta com água e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila (250 mL) e lavado com solução de água e salmoura. A fase orgânica foi secada em Na_2SO_4. A remoção do solvente produziu o produto bruto, que foi purificado em uma coluna de gel de sílica para produzir o composto do título (3,3 g, 75 %).

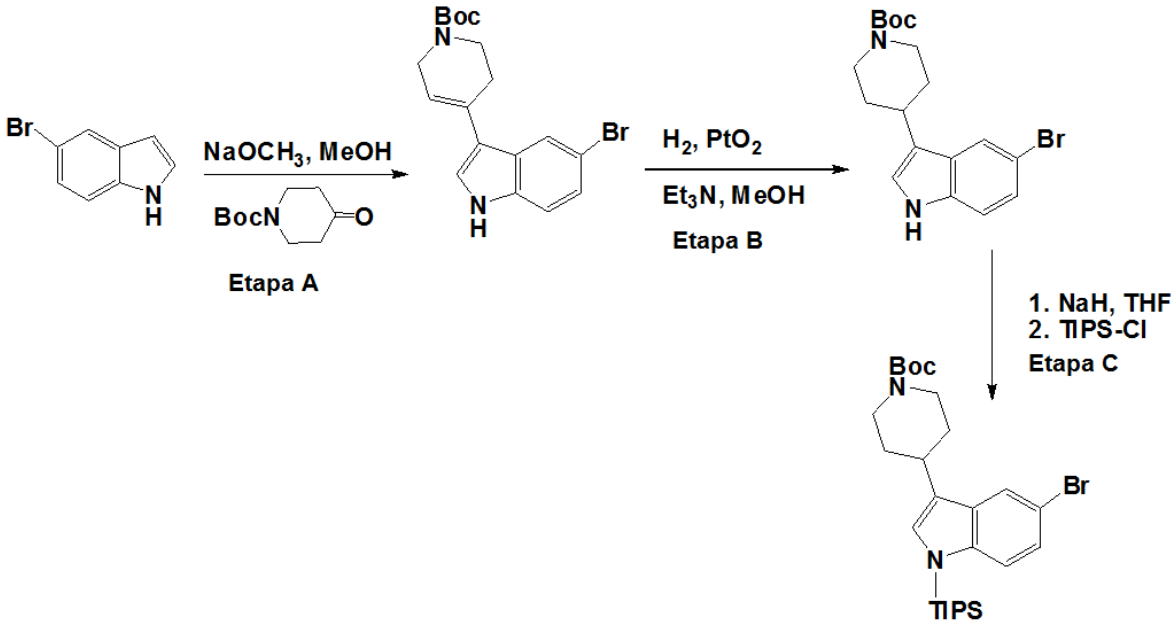
[00327] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,13 (d, 18H), 1,52 (s, 9H), 1,83 (m, 2H), 2,56 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,71 (m, 2H), 4,16 (s, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,26 (s,1H), 8,22 (s, 1H), 8,30 (dd, 1H)

Etapa C

[00328] A uma solução do composto do título da etapa B acima (1,63 g, 3,0 mmol) em metanol (20 mL) foi adicionado trietilamina (0,6 g, 6,0 mmol). A mistura foi desgaseificada e óxido de platina (IV) (0,14 g, 0,6 mmol) foi adicionado. Então o frasco foi evacuado duas vezes e enchendo-se com gás de hidrogênio. A mistura de reação foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio por 16 horas. A mistura de reação heterogênea foi filtrada através de celite. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para dar o produto bruto, que foi purificado em uma coluna de gel de sílica para produzir o composto do título (0,240 g, 50 %).

[00329] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,11 (d, 18H), 1,49 (s, 9H), 1,76-1,86 (m, 7H), 2,17-2,22 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,88-3,90 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,27 (d, 1H)

Exemplo preparativo 9



Etapa A

[00330] A uma solução de 5-bromoindol comercialmente disponível (3,5 g, 17,9 mmol) em metanol (50 mL) foi adicionado 1-Boc-4-piperidona (5,1 g, 25,6 mmol) e uma solução de 25 % de metóxido de sódio em metanol (8 mL, 37 mmol) e a mistura de reação foi aquecida a 80°C por 2 dias. A mistura de reação foi filtrada. O sólido foi lavado duas vezes com acetato de etila e secado sob vácuo para dar o composto do título (3 g). O filtrado foi diluído com acetato de etila (250 mL) e lavado com água, salmoura e secado em Na_2SO_4. O solvente foi removido sob pressão reduzida para produzir o produto bruto, que foi purificado em uma coluna de gel de sílica para produzir composto do título adicional (2,9 g). A produção combinado foi 5,9 g, 86 %.

[00331] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,52 (s, 9H), 2,55 (m, 2H), 3,69 (t, 2H), 4,16 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,26-7,33 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 8,29 (br-s, 1H)

Etapa B

[00332] A uma solução desgaseificada do composto do título da etapa A acima (1,8 g, 4,7 mmol) em acetato de etila (50 mL) foi adicionado óxido de platina (IV) (0,2 g, 0,88 mmol). A mistura de reação foi evacuada e enchendo-se com gás de hidrogênio. O procedimento foi repetido duas vezes e a mistura de reação foi mantida sob uma atmosfera de hidrogênio em

temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi filtrada através de celite e o filtrado foi concentrado. O produto bruto foi purificado em uma coluna de gel de sílica usando acetato de etila/n-heptano (10/90 a 50/50) para produzir o composto do título (0,75 g, 42 %).

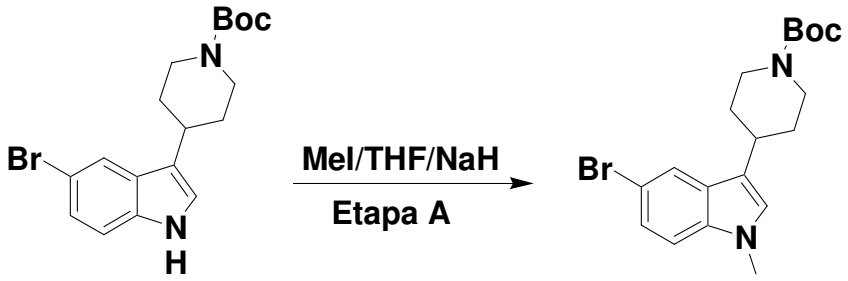
[00333] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,52 (s, 9H), 2,04 (m, 2H), 2,91 (m, 3H), 3,75 (m, 2H), 4,23-4,29 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 8,11 (s, 1H)

Etapa C

[00334] A uma solução do composto do título da etapa B acima (0,6 g, 1,58 mmol) em tetraidrofurano (20 mL) foi adicionado hidreto de sódio (0,056 g, 2,37 mmol) e a suspensão foi agitada em temperatura ambiente por 10 minutos. Então cloreto de triisopropilsilila (0,34 g, 1,58 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada por 1 hora em temperatura ambiente. A mistura de reação foi extinta com água e concentrada. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila (100 mL), lavado com solução de água e salmoura. A fase orgânica foi secada em Na_2SO_4 e o solvente foi removido sob pressão reduzida para produzir o produto bruto, que foi purificado em uma coluna de gel de sílica usando acetato de etila/n-heptano (10/90) para produzir o composto do título (0,6 g, 70 %).

[00335] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,13 (d, 18H), 1,51 (s, 9H), 1,65-1,66 (m, 5H), 2,01-2,05 (m, 2H), 2,89-2,94 (m, 3H), 4,25- 4,26 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,72 (s, 1H)

Exemplo preparativo 10



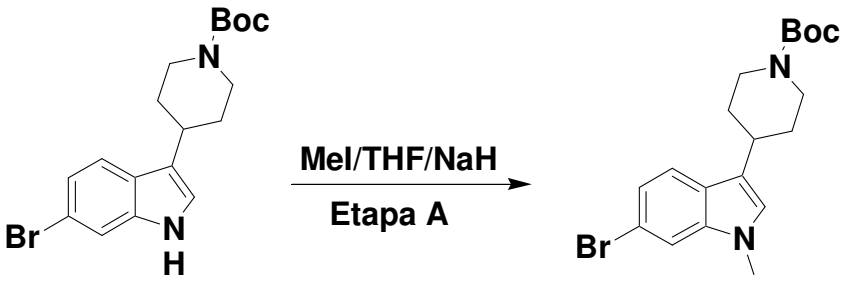
Etapa A

[00336] A uma solução de composto do título do exemplo preparativo

9 Etapa B (0,625 g, 1,64mmol) em THF (10 ml) foi adicionado NaH (0,059 g, 2,4 mmol). A suspensão foi agitada por 5 minutos. Então iodeto de metila (0,346 g, 2,46 mmol) foi lentamente adicionado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. Então, a mistura de reação foi vertida em acetato de etila (150 mL) e lavada com água e salmoura. A fase orgânica foi secada em Na_2SO_4. O solvente foi concentrado sob pressão reduzida, e o produto bruto foi purificado em coluna de gel de sílica (20- 50 %; EtOAC ao heptano) para dar o composto do título (0,485 g, 75 %).

[00337] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,51 (s, 9H), 1,61-1,65 (m, 2H), 1,99-2,02 (m, 2H), 2,87-2,95 (m, 3H), 3,74 (s, 3H), 4,24- 4,25 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,74 (s, 1H)

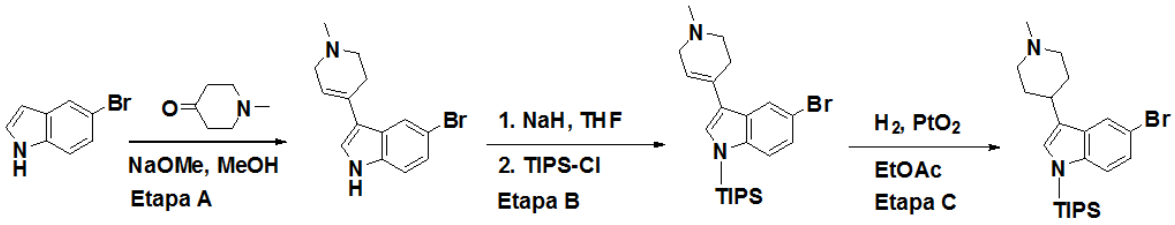
Exemplo preparativo 11



[00338] A uma solução de composto do título (500 mg, 0,1,31mmol) em THF (10 ml) foi adicionado NaH (63 mg, 2,6 mmol) e a suspensão foi agitada por 5 minutos. Iodeto de metila (185 mg, 0,1,31 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada por 30 minutos. Então, a mistura de reação foi extinta com água e extraída com acetato de etila (50 ml x 3). A fase orgânica lavada com salmoura e secada em Na_2SO_4 o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado em coluna de gel de sílica (EtOAc: heptano; 20:30) para dar o composto do título (485 mg, 94 %).

[00339] ^{1}H RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) δ 7,50-7,46 (m, 2H), 7,21 (dd, *J* = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,99 - 2,87 (m, 3H), 2,03-1,99 (m, 2H), 1,67-1,63 (m,2H), 1,51 (s, 9H).

Exemplo preparativo 12



Etapa A

[00340] A uma solução de 5-bromoindol (5 g, 25,3 mmol) e 1-metilpiperidin-4-ona (4,3 g, 38,2 mmol) em metanol (50 mL) foi adicionado (28 %) NaOMe em metanol (10 mL) e a mistura de reação foi aquecida a 90°C por 2 dias. O produto foi precipitado, foi filtrado e secado sob vácuo para dar o composto do título (6,3 g, 85 %).

[00341] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): 2,28 (s, 3H), 2,55 (m, 2H), 3,04 (d, 2H), 3,34 (m, 2H), 6,07 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,92 (s, 1H)

Etapa B

[00342] A uma solução de composto do título da etapa A acima (0,5 g, 1.72 mmol) em THF (100 mL) foi adicionado hidreto de sódio (0,1 g, 4,28 mmol) às gotas e a suspensão foi agitada em temperatura ambiente por 10 minutos. Então cloreto de triisopropilsilila (0,33 g, 1,72 mmol) foi lentamente introduzido e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 10 minutos. A mistura de reação foi extinta com água e o solvente foi removido. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila (150 mL). A fase orgânica foi lavada com água e salmoura e foi secada em Na_2SO_4. Os solventes foram removidos e o resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (metanol a EtOAc 10 % a 20 %) para dar o composto do título (0,498 g, 65 %).

[00343] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,13 (d, 18H), 1,67-1,69 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,64 (brs, 2H), 2,72 (t, 2H), 3,19 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,98 (s, 1H)

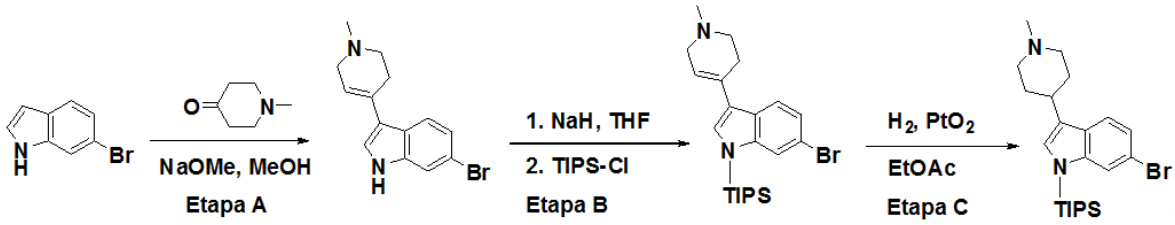
Etapa C

[00344] Uma solução de composto do título da etapa B acima (0,490 g, 1,09 mmol) em acetato de etila (50 mL) foi desgaseificada e óxido de platina

(IV) foi adicionado (0,150 g, 0,67 mmol). A mistura de reação foi evacuada e enchendo-se com gás de hidrogênio. O procedimento foi repetido 2-3 vezes e a mistura de reação foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio durante a noite. A mistura de reação foi filtrada através de uma almofada de celite. O filtrado foi concentrado e dissolvido em acetato de etila (200 mL). A fase orgânica foi lavada com água e salmoura e secada em Na_2SO_4. O solvente foi removido sob pressão reduzida para dar o produto bruto, que foi então purificado em coluna de gel de sílica (MeOH a acetato de etila 5 % a 12 %) para produzir o composto do título (0,15 g, 30 %).

[00345] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,12 (d, 18H), 1,62-1,69 (m, 3H), 2,0-2,12 (m, 4H), 2,47 (t, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,81-2,89 (m, 1H), 3,24 (d, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,70 (s, 1H)

Exemplo preparativo 13



Etapa A

[00346] A uma solução de 6-bromoindol (3 g, 15,3 mmol) e 1-metilpiperidin-4-ona (3,4 g, 30,6 mmol) em metanol (50 mL) foi adicionado (28 %) NaOMe em metanol (10 mL) e a mistura de reação foi aquecida a 90°C por 2 dias. O produto precipitado foi filtrado e secado sob vácuo para produzir o composto do título (4,1 g, 91 %).

[00347] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 2,28 (s, 3H), 2,51-2,56 (m, 4H), 3,03 (s, 2H), 6,1 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,74 (d, 1H)

Etapa B

[00348] A uma solução de composto do título da etapa A acima (2 g, 6,8 mmol) em THF/dioxano (100 mL/10 mL) foi adicionado hidreto de sódio (0,25 g, 10,3 mmol) às gotas e a suspensão foi agitada em temperatura

ambiente por 10 minutos. Então, cloreto de triisopropilsilila (1,3 g, 6,8 mmol) foi lentamente introduzido e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 10 minutos. A mistura de reação foi extinta com água e o solvente foi removido, e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila (200 mL). A fase orgânica foi lavada com água e salmoura e foi secada em Na_2SO_4. Os solventes foram removidos e o resíduo foi purificado em coluna de gel de sílica (metanol a EtOAc 5 % a 20 %) para produzir o composto do título (2,9 g, 95 %).

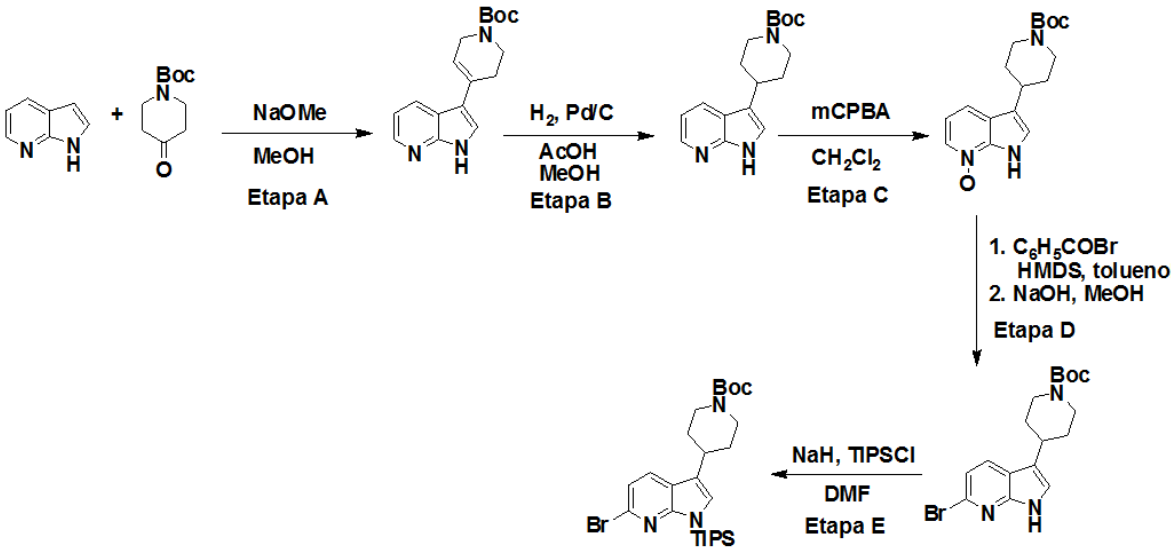
[00349] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,12 (d, 18H), 1,61-1,69 (m, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,61 (brs, 2H), 2,69 (t, 2H), 3,15 (d, 2H), 6,11 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,69 (d, 1H)

Etapa C

[00350] Uma solução do composto do título da etapa B acima (2,8 g, 6,2 mmol) em acetato de etila (50 mL) foi desgaseificada e óxido de platina (IV) foi adicionado (0,18 g, 0,79 mmol). Então, a mistura de reação foi evacuada e enchendo-se com gás de hidrogênio. O procedimento foi removido por 2-3 vezes e a mistura de reação foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio durante a noite. Então, a mistura de reação foi filtrada através de uma almofada de celite. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila (200 mL). A fase orgânica foi lavada com água e salmoura e foi secada em Na_2SO_4. O solvente foi removido sob pressão reduzida para dar o produto bruto, que foi então purificado em coluna de gel de sílica (metanol a acetato de etila 5 % a 12 %) para produzir o composto do título (2,3 g, 85 %).

[00351] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,13 (d, 18H), 1,61-1,69 (m, 3H), 1,84-1,88 (m, 2H), 2,03-2,06 (m, 2H), 2,16 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,78 (tt, 1H), 2,99 (d, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,59 (s, 1H)

Exemplo preparativo 14



Etapa A

[00352] A uma solução de 7-azaindol comercialmente disponível (2 g, 16,8 mmol) em metanol (20 mL) foram adicionados 1-(*t*-butoxicarbonil)-4-piperidona (6,75 g, 34 mmol) e 25 % de solução de metanol de metóxido de sódio (21,6 mL, 100 mmol) e a solução foi aquecida sob refluxo por 2,5 horas. A solução de reação foi vertida em 50 ml de água gelada, extraída com acetato de etila e a camada orgânica foi lavada com água, secada e concentrada. O resíduo resultante foi cristalizado a partir de n-hexano/acetato de etila para dar o composto (3,4 g, 67 %).

[00353] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,46 (s, 9H), 2,56 (brs, 2H), 3,68 (t, 2H), 4,13 (d, 2H), 6,13 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,34 (s, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,31 (dd, 1H), 11,28 (brs, 1H),

MS (ESI); m/z = 299,94 (MH^+)

Etapa B

[00354] A uma solução do composto do título da etapa A acima (1 g, 3,34 mmol) em 65 ml de metanol foram adicionados 1 ml de ácido acético, seguido por 500 mg de 10 % de Pd/C. A mistura foi agitada sob atmosfera de hidrogênio por 48 horas. O catalisador foi filtrado através de celite e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi dissolvido em acetato de etila e lavado com solução aquosa de $NaHCO_3$. A fase orgânica foi evaporada para dar um composto amarelado que foi purificado usando o

sistema de cromatografia cintilante Biotage (acetato de etila/n-heptano: 20 a 66 %) para produzir a composto amarelado (0,92 g, 91 %).

[00355] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,47 (s, 9H), 1,63-1,75(m, 3H), 1,99-2,04 (m, 2H), 2,86-2,99 (m, 3H), 4,24 (brs, 2H), 7,07 (m, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,32 (brs, 1H), 9,57 (brs, 1H),

MS (ESI); m/z = 301,97 (MH^+)

Etapa C

[00356] O ácido m-cloroperbenzoico (0,568 g, 1,69 mmol) foi adicionado a uma solução fria (0°C) do composto do título da Etapa B acima (0,51 g, 1,69 mmol) em 20 ml de diclorometano. A mistura de reação foi aquecida até a temperatura ambiente e então agitada por 12 h. Uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio foi adicionado à mistura de reação e extraída com diclorometano. A fase orgânica foi secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e então concentrada. O resíduo obtido foi purificado usando-se o sistema de cromatografia cintilante Biotage (metanol/diclorometano: 3 a 10 %) para a produção de um composto branco (0,4 g, 74 %).

[00357] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,47 (s, 9H), 1,61-1,65 (m, 2H), 1,96 (d, 2H), 2,86-2,90 (m, 3H), 4,21 (brs, 2H), 7,02 (t, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,18 (d, 1H),

MS (ESI); m/z = 317,96 (MH^+)

Etapa D

[00358] A uma solução do composto do título da Etapa C acima (0,38 g, 1,19 mmol) em 24 ml de tolueno, foram adicionados simultaneamente hexametildisilazano (0,25 ml, 1,19 mmol) dissolvido em 12 ml de tolueno e brometo de benzoíla (0,42 ml, 3,59 mmol) em 14 ml de tolueno. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 12 h. O resíduo obtido após a evaporação do solvente foi dissolvido em 10 ml de metanol e tratado com 3,5 ml de solução de hidróxido de sódio 1M. Após a agitação por 2 horas, uma solução aquosa saturada de ácido cítrico (10 ml) foi adicionado. A fase

aquosa foi extraída com acetato de etila (100 ml). A fase orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio e água e então foi secada. O resíduo obtido após a remoção do solvente foi purificado usando-se o sistema de cromatografia cintilante Biotage (metanol/diclorometano: 1 a 5 %) para dar um composto branco (0,185 g, 40 % para as duas etapas).

[00359] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,48 (s, 9H), 1,63-1,67(m, 2H), 1,97 (d, 2H), 2,84-2,90 (m, 3H), 4,22 (d, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,69 (d, 1H),

MS (ESI); m/z = 381,85 (MH^+)

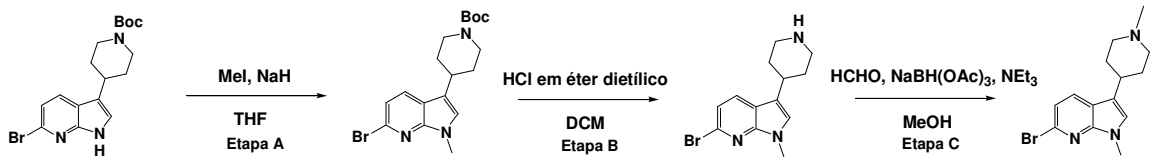
Etapa E

[00360] O composto do título da Etapa D acima (0,1 g, 0,263 mmol) foi dissolvido em *N*,*N*'-dimetilformamida (6 ml) e a solução foi esfriada a 0°C. A 0°C hidreto de sódio 95 % (0,007 g, 0,289 mmol) foi adicionado em porções. Após a adição estar completa, a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. Então cloreto de triisopropila (0,06 ml, 0,289 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 19 h. A mistura foi diluída com água (50 ml). A fase aquosa foi extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi separada, secada em Na_2SO_4, filtrada e os solventes foram removidos. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica usando-se metanol/diclorometano: 1 a 5 % para produzir o composto do título como um sólido branco (0,1g, 71 %).

[00361] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,10-1,11 (m, 18H), 1,66 (s, 9H), 1,67-1,63 (m, 2H), 1,80-1,73 (m, 3H), 1,97 (d, 2H), 2,90-2,84 (m, 3H), 4,22 (d, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,69 (d, 1H).

[00362] MS (ESI); m/z = 537,95 (MH^+)

Exemplo Preparativo 15



Etapa A

[00363] A uma solução do composto do título do Exemplo Preparativo 14 etapa D (1 g, 2,63 mmol) em tetraidrofurano seco (25 ml) foi adicionado a 0°C hidreto de sódio 60 % (0,111 g, 2,89 mmol) em porções. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 30 min então iodeto de metila (0,491 ml, 7,89 mmol) foi adicionado. Na finalização, que foi verificada por placa de TLC, a concentração foi secada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia cintilante em acetato de etila/n-heptano 15 % a 40 % para dar o composto como um sólido branco (0,984 g, 95 %).

[00364] MS (ESI); m/z = 394,48/396,48 (MH^+)

Etapa B

[00365] A uma solução do composto do título da Etapa A acima (0,688g, 1,745 mmol) em diclorometano (50 ml) foi adicionado cloreto de hidrogênio 2 M em éter dietílico (8,72 ml, 17,45 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 12 h. A mistura de reação foi concentrada até a secura para produzir um composto sólido bege (0,654 g, 99 %).

[00366] MS (ESI); m/z = 294,60/296,60 (MH^+)

Etapa C

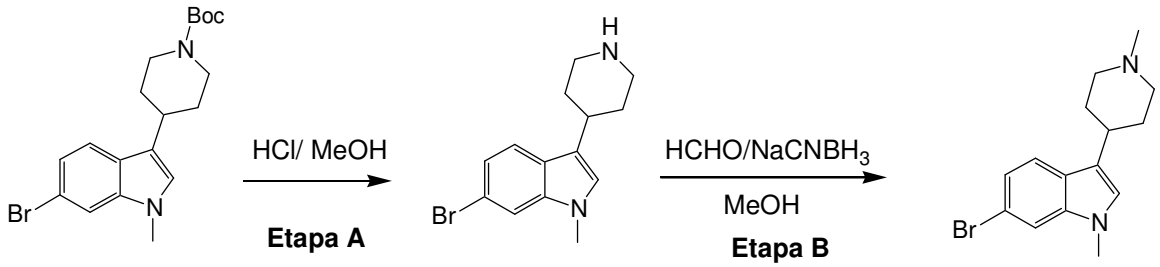
[00367] A uma solução do composto do título da Etapa B acima (0,654 g, 2,223 mmol) em MeOH (50 ml) foi adicionado trietilamina (0,781 ml, 5,56 mmol), solução de formaldeído (0,196 ml, 2,445 mmol) e triacetoxiboroidreto de sódio (0,565 g, 2,67 mmol) sequencialmente. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 12 h. A mistura foi concentrada até a secura e então o resíduo foi diluído com água e acetato de etila. Uma extração foi realizada com NaOH 1 M e salmoura. As camadas orgânicas foram coletadas, secadas em Na_2SO_4, filtradas e concentradas até a secura para levar ao composto esperado como um sólido amarelado (0,411 g, 60 %).

[00368] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,81 (t, J = 11,6 Hz, 2H); 1,96 (d, J = 11,6 Hz, 2H); 2,08 (t, J = 11,2 Hz, 2H); 2,33 (s, 3H); 2,71 (t, J =

11,2 Hz, 2H); 2,96 (d, J = 9,6 Hz, 2H); 3,80 (s, 3H); 6,88 (s, 1H); 7,08-7,19 (m, 2H); 7,69-7,83 (m, 1H)

MS (ESI); m/z = 308,59/310,59 (MH^+)

Exemplo Preparativo 16



Etapa A

[00369] A uma solução do composto do título (220 mg, 0,55 mmol) em MeOH (3 ml) foi adicionado 3N HCl em MeOH (0,5 ml) e a mistura de reação agitada durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida para dar o composto do título (180 mg, 98 %).

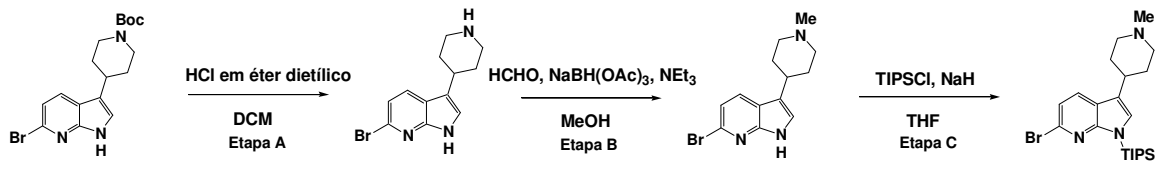
Etapa B

[00370] A uma solução do composto (220 mg, 0,75 mmol) em MeOH (5 ml) foi adicionado $NaCNBH_3$ (200 mg, 3,1 mmol). A mistura de reação foi agitada durante a noite. O solvente foi removido e o produto bruto foi purificado em uma coluna de gel de sílica usando-se sistema de purificação Biotage Isolera One utilizando um gradiente de MeOH/DCM (1/99 = > 5/95) para produzir o composto do título (92 mg, 30 %).

[00371] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): 7,46 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,94 (m, 1H), 2,68-2,63 (m, 3H), 2,21-2,04 (m, 5H).

[00372] MS (ESI): *m/z* = 307,6 (M+H).

Exemplo Preparativo 17



Etapa A

[00373] A uma solução do composto do título do Exemplo Preparativo 14 etapa D (0,500 g, 1,315 mmol) em diclorometano (10 ml) foi adicionado cloreto de hidrogênio 2 M éter dietílico (3,29 ml, 6,57 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 12 h. Após a finalização a pasta foi concentrada até a secura para dar o composto como um sólido bege (0,443g, 95 %).

[00374] MS (ESI); m/z = 280,53/282,52 (MH^+)

Etapa B

[00375] A uma solução do composto do título da Etapa A acima (0,443 g, 1,255 mmol) e trietilamina (0,353 ml, 2,509 mmol) em metanol (5 ml) foi adicionado solução de formaldeído (0,121 ml, 1,506 mmol) então triacetoxiboroidreto de sódio (30,99 g, 1,882 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 12 h. A mistura foi concentrada até a secura e então o resíduo foi diluído com água e acetato de etila. Uma extração foi realizada com NaOH 1M e salmoura. As camadas orgânicas foram coletadas, secadas em Na_2SO_4, filtradas e concentradas até a secura para levar ao composto esperado como um sólido branco (0,328g, 89 %).

[00376] MS (ESI); m/z = 294,59/296,59 (MH^+)

Etapa C

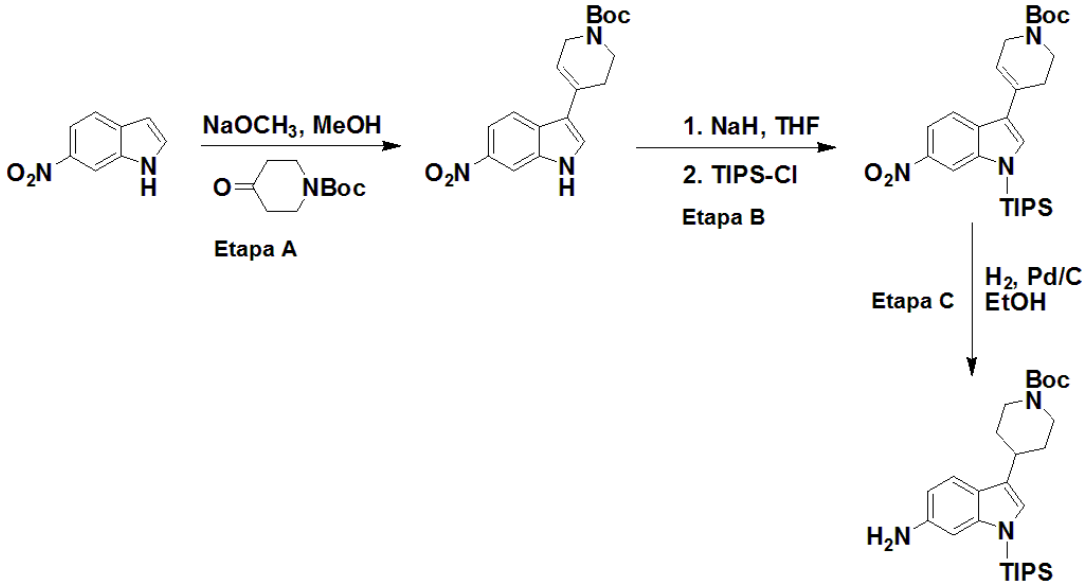
[00377] A uma solução do composto do título da Etapa B acima (0,328 g, 1,115 mmol) em tetraidrofurano seco (10 ml) foi adicionado hidreto de sódio 60 % (0,045 g, 1,171 mmol) em porções. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos então cloreto de triisopropilsilila (0,255 ml, 1,204 mmol) foi adicionado. A mistura de reação ainda foi agitada em temperatura ambiente por 3h. A mistura de reação foi concentrada até a secura então o resíduo foi purificado por cromatografia cintilante in DCM/MeOH 97:3 a 90: 10 para produzir o composto esperado como um sólido amorfo branco (0,184 g, 37 %).

[00378] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,00-1,23 (s, 18H); 1,69-

1,87 (m, 3H); 1,95-2,12 (m, 4H); 2,25-2,40 (m, 2H); 2,47 (s, 3H); 2,70-2,89 (m, 1H); 3,08-3,23 (m, 2H); 6,99 (sl, 1H); 7,08-7,17 (m, 1H); 7,67-7,79 (m, 1H)

MS (ESI); m/z = 450,63/452,63 (MH^+)

Exemplo Preparativo 18



Etapa A

[00379] 6-nitroindol comercialmente disponível (2,15 g, 13,27 mmol) foi dissolvido em metanol (10 ml) e N-Boc-4-piperidona comercialmente disponível (3,93 g, 19,8 mmol) foi adicionado. Após a adição de uma solução a 25 % de metóxido de sódio em metanol (8,22 ml, 38 mmol), a mistura foi aquecida a ~100°C em um banho de areia durante a noite. A mistura foi diluída com acetato de etila (150 ml) e lavada com bicarbonato de sódio saturado (40 ml) e salmoura (40 ml). A fase orgânica foi separada, secada em Na_2SO_4, filtrada e os solventes foram removidos. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica usando-se acetato de etila/n-heptano (40/60) para eluir o material de partida seguido por acetato de etila/n-heptano (60/40) para produzir o composto do título como um sólido amarelo (2,56 g, 56 %).

[00380] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $DMSO_6$): δ = 1,39 (s, 9H), 2,48-2,51 (m, 2H), 3,54 (t, 2H), 4,00-4,04 (m, 2H), 6,16-6,19 (m, 1H), 7,84-7,90 (m, 2H), 7,98 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 11,8 (br-s, 1H)

Etapa B

[00381] A uma solução do composto do título da Etapa A acima (2,2 g, 6,3 mmol) em tetraidrofurano (50 ml) foi adicionado hidreto de sódio (0,18 g, 7,56 mmol). A suspensão negra foi agitada por 10 minutos e então cloreto de triisopropilsilila (1,24 g, 6,3 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 h. Neste período, a mistura de reação foi extinta com água e concentrada. O resíduo resultante foi dissolvido em EtOAc (300 ml) e lavada com água e salmoura. A fase orgânica foi secada em Na_2SO_4 e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir o produto bruto, que foi então purificado em uma coluna de gel de sílica para produzir o composto do título (1,5 g, 46 %).

[00382] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,17 (d,18H), 1,52 (s, 9H), 1,73-1,79 (m, 3H), 2,59 (s, 2H), 3,72 (t, 2H), 4,17 (s, 2H), 6,16 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,47 (s, 1H)

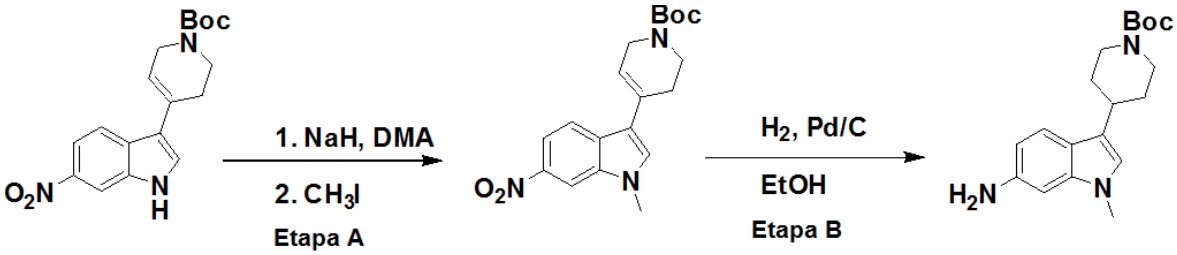
MS (ESI) m/z: 500 (MH) 501 (M+2H).

Etapa C

[00383] A uma solução do composto do título da Etapa B acima (1,5 g, 3,0 mmol) em acetato de etila (50 ml) foi adicionado Pd/C a 10 %. A mistura foi desgaseificada sob vácuo e enchida novamente com hidrogênio. A mistura de reação foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio durante a noite. A mistura de reação foi retirada por filtração e o solvente foi evaporado. O resíduo foi então purificado por cromatografia em sílica usando-se um gradiente de acetato de etila/n-heptano (20/80 -> 50/50) para produzir o composto do título como um sólido (0,51 g, 36 %).

[00384] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,16 (d, 18H), 1,50 (s, 9H), 1,65-1,69 (m, 5H), 2,02-2,05 (m, 2H),), 2,87-2,93 (m, 3H), 4,22-4,23 (m, 2H), 6,59 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,39 (d, 1H)

Exemplo Preparativo 19



Etapa A

[00385] O composto do título do Exemplo Preparativo 17 Etapa A (0,93 g, 2,71 mmol) foi dissolvido em *N,N'*-dimetilacetamida (10 ml) e a mistura foi esfriada a 0°C. A 0°C hidreto de sódio (0,085 g, 3,45 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada a 0°C por 5 minutos e então 15 minutos em temperatura ambiente. Após a adição de iodeto de metila (0,175 ml, 2,72 mmol), a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 18 h. A mistura foi diluída com acetato de etila (100 ml) e água (30 ml). A fase orgânica foi separada, secada em Na_2SO_4, filtrada e o solvente foi removido. O resíduo foi purificado usando-se o sistema Biotage utilizando um gradiente de acetato de etila/n-heptano (5/95 -> 40/60) para produzir o composto do título como um sólido amarelo (0,87 g, 90 %).

[00386] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,54 (s, 9H), 2,55-2,60 (m, 2H), 3,70 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,14,4,17 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 8,31 (d, 1H)

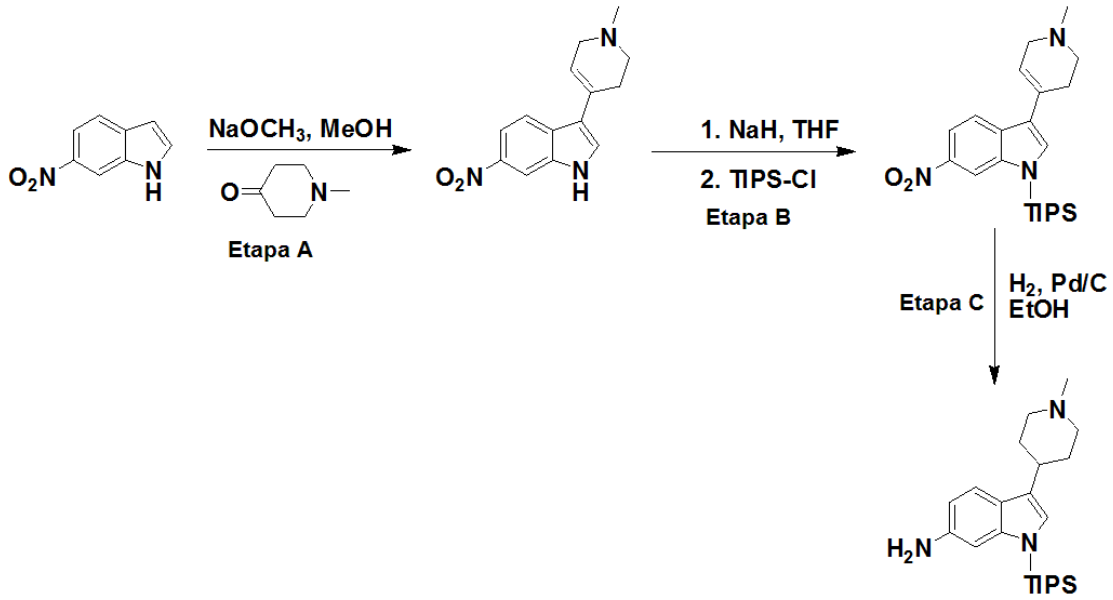
Etapa B

[00387] A uma solução do composto do título da Etapa A acima (0,87 g, 2,44 mmol) em etanol (50 ml) foi adicionado Pd/C um catalisador a 10 % (0,4 g). A mistura foi desgaseificada sob vácuo e enchida novamente com hidrogênio. A mistura de reação foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio durante a noite. A mistura de reação foi retirada por filtração e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado usando-se o sistema Biotage utilizando um gradiente de acetato de etila/n-heptano (5/95 -> 100/0) para produzir o composto do título como uma espuma rosa clara (0,3 g, 38 %).

[00388] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,52 (s, 9H), 1,58-1,66 (m,

3H), 2,00 (d, 2H), 2,85-2,91 (m, 3H), 3,64 (s, 3H), 4,15-4,27 (br-s, 2H), 6,56-6,62 (3 H), 7,40 (d, 1H)

Exemplo Preparativo 20



Etapa A

[00389] 6-nitroindol comercialmente disponível (2,15 g, 13,27 mmol) foi dissolvido em metanol (15 ml) a N-metil-4-piperidona comercialmente disponível (2,19 ml, 19,8 mmol) foi adicionada. Após a adição de uma solução a 25 % de metóxido de sódio em metanol (8,22 ml, 38 mmol), a mistura foi aquecida a ~100°C em um banho de areia por 30 h. A mistura foi diluída com água (100 ml) e agitada em temperatura ambiente por 10 minutos. O precipitado foi coletado por filtração, lavado com metanol (25 ml) e secado em ar para produzir o composto do título como um sólido laranja (2,47 g, 72 %).

[00390] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $DMSO_6$): δ = 2,25 (s, 3H), 2,52-2,59 (m, 4H), 3,04 (s, 2H), 6,17 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 11,9 (br-s, 1H)

Etapa B

[00391] A uma solução do composto do título da Etapa A acima (1,1 g, 4,32 mmol) em tetraidrofurano (25 ml) foi adicionado hidreto de sódio (0,136 g, 5,5 mmol) a 0°C. A suspensão negra foi agitada por 5 minutos a 0°C e 15

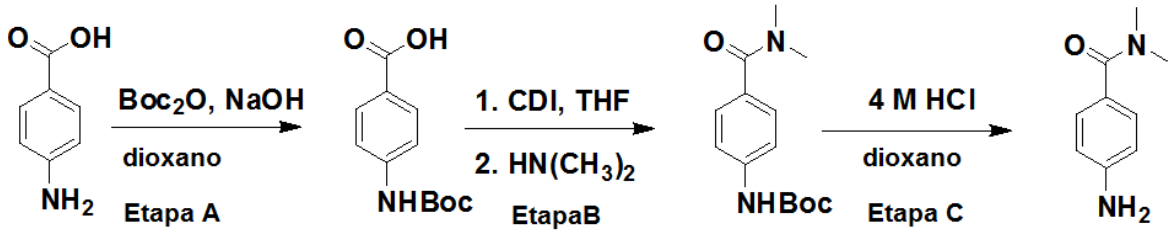
minutos em temperatura ambiente. Então cloreto de triisopropilsilila (0,58 ml, 4,35 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a ~85°C em um banho de areia por 2 h. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (50 ml) e lavada com bicarbonato saturado (25 ml) e salmoura (25 ml). A fase orgânica foi separada, secada em Na_2SO_4, filtrada e os solventes foram removidos para produzir a mistura do composto do título e material de partida. Esta mistura foi diretamente usada na etapa a seguir.

Etapa C

[00392] A uma solução da mistura da Etapa B acima em etanol (30 ml) foi adicionado Pd/C um catalisador a 10 % (0,4 g). A mistura foi desgaseificada sob vácuo e enchida novamente com hidrogênio. A mistura de reação foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio durante a noite. A mistura de reação foi retirada por filtração e o solvente foi evaporado. O resíduo foi então purificado por cromatografia em sílica usando-se diclorometano/metanol (9/1) para produzir a mistura do composto do título junto com um composto onde a ligação dupla não foi reduzida (0,22 g). Esta mistura foi novamente hidrogenada em etanol (15 ml) usando-se Pd/C um catalisador a 10 % (0,11 g) como descrito acima. A filtração da solução e a evaporação do solvente produziu o composto do título como um vidro incolor (0,2 g, 19 % para 2 etapas).

[00393] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $DMSO_6$): δ = 1,04-1,07 (m, 18H), 1,59-1,69 (m 5H), 1,88 (d, 1H), 2,13-2,18 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,57-2,66 (m, 2H), 2,90 (d, 2H), 4,58-4,67 (br-s, 2 H), 6,38 (d, 1H), 6,69-6,72 (m 2H), 7,17 (d, 1H)

Exemplo Preparativo 21



Etapa A

[00394] Ácido 4-amino benzoico comercialmente disponível (5 g, 36 mmol) foi dissolvido em solução de peróxido de hidrogênio 1 M (40 ml, 40 mmol) e 1,4 dioxano (30 ml). Após a adição de bicarbonato de di-terc-butila (7,85 g, 36 mmol), a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a semana. O dioxano foi removido a vácuo e o resíduo foi diluído com água (100 ml). Então ácido clorídrico concentrado (~37 %) foi adicionado até o pH~3. O precipitado foi coletado por filtração, lavado com água (100 ml) e secado em ar para produzir o composto do título como um sólido branco (6,3 g, 72 %).

Etapa B

[00395] O composto do título da Etapa A acima (0,43 g, 1,8 mmol) foi colocado em suspensão em tetraidrofurano (10 ml) e tratado com carbonildiimidazol (0,37 g, 2,26 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 h. À solução clara foi então adicionada uma solução 2 M de dimetilamina em tetraidrofurano (2,25 ml, 4,5 mmol). A agitação foi continuada durante a noite e os solventes foram removidos. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila (50 ml) e lavados com uma solução de ácido nítrico a 10 % in água (15 ml) e salmoura (15 ml). A fase orgânica foi separada, secada em Na_2SO_4, filtrada e os solventes foram removidos para produzir o composto do título como uma espuma incolor (0,46 g, 96 %).

[00396] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,54 (s, 9H), 3,00-3,12 (m, 6H), 6,63 (br-s, 1H), 7,39-7,41 (m, 4H)

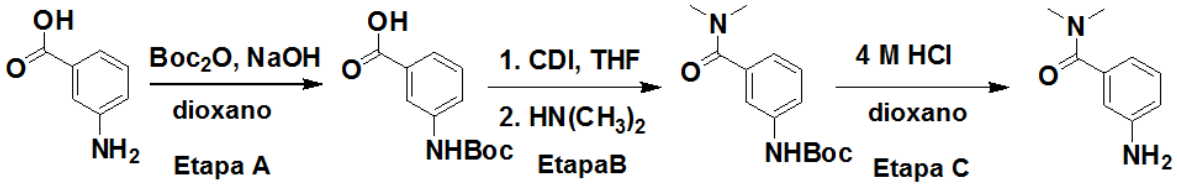
Etapa C

[00397] O composto do título da Etapa B acima (0,46 g, 1,75 mmol) foi dissolvido em diclorometano (2,2 ml) e tratado com a solução 4 M de ácido clorídrico em 1,4-dioxano (2,2 ml, 8,8 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 3 h e diluída com acetato de etila (20 ml). Carbonato de sódio aquoso saturado foi então adicionado até o pH~10. A fase

orgânica foi separada, secada em Na_2SO_4, filtrada e os solventes foram removidos. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica usando-se acetato de etila para produzir o composto do título como um sólido branco amarelado (0,16 g, 55 %).

[00398] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 3,04 (s, 6H), 3,80 (br-s, 2H), 6,67 (m, 2H), 7,31 (m, 2H)

Exemplo Preparativo 22



Etapa A

[00399] Ácido 3-amino benzoico comercialmente disponível (5 g, 36 mmol) foi dissolvido em solução de peróxido de hidrogênio 1 M (40 ml, 40 mmol) e 1,4-dioxano (30 ml). Após a adição de bicarbonato de di-terc-butila (7,85 g, 36 mmol), a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a semana. O dioxano foi removido a vácuo e o resíduo foi diluído com água (100 ml). Então ácido clorídrico concentrado (~37 %) foi adicionado até o pH ~3. O precipitado foi coletado por filtração, lavado com água (100 ml) e secado em ar para produzir o composto do título como um sólido branco (7,3 g, 84 %).

Etapa B

[00400] O composto do título da Etapa A acima (0,43 g, 1,8 mmol) foi colocado em suspensão em tetraidrofurano (10 ml) e tratado com carbonildiimidazol (0,37 g, 2,26 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 h. À solução clara foi então adicionada uma solução 2 M de dimetilamina em tetraidrofurano (2,25 ml, 4,5 mmol). A agitação foi continuada durante a noite e os solventes foram removidos. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila (50 ml) e lavada com uma solução de ácido nítrico a 10 % in água (15 ml) e salmoura (15 ml). A fase orgânica foi

separada, secada em Na_2SO_4, filtrada e os solventes foram removidos para produzir o composto do título como uma espuma incolor (0,36 g, 75 %).

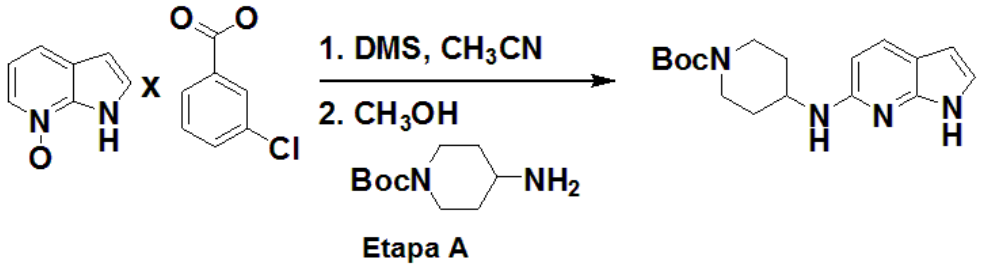
[00401] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): □ = 1,55 (s, 9H), 3,00 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 6,67 (br-s, 1H), 7,08 (dt, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,40-7,48 (m, 2H),

Etapa C

[00402] O composto do título da Etapa B acima (0,36 g, 1,37 mmol) foi dissolvido em diclorometano (2 ml) e tratado com a solução 4 M de ácido clorídrico em 1,4-dioxano (2 ml, 8 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 3 h e diluída com acetato de etila (20 ml). Carbonato de sódio aquoso saturado foi então adicionada até o pH ~10. A fase orgânica foi separada, secada em Na_2SO_4, filtrada e os solventes foram removidos. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica usando-se acetato de etila para produzir o composto do título como sólido branco amarelado (0,08 g, 36 %).

[00403] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): □ = 3,00 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 6,70-6,74 (m, 2H), 6,77 (dt, 1H), 7,18 (t, 1H)

Exemplo Preparativo 23



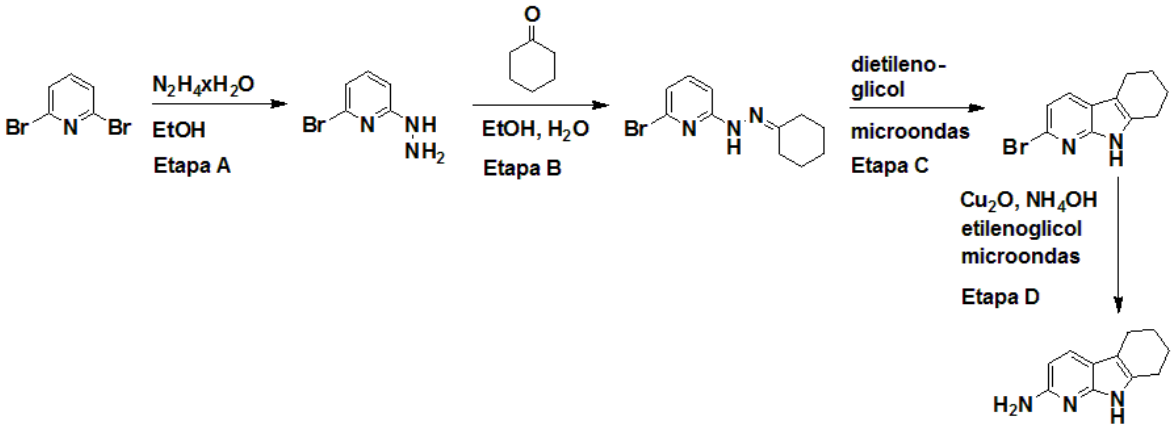
Etapa A

[00404] A uma suspensão do composto do título do Exemplo Preparativo 3 Etapa A (2 g, 6,92 mmol) em acetonitrila seca (15 ml) foi adicionado sulfato de dimetila (0,885 g, 6,92 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 70°C por 8 h. Então, a solução clara foi esfriada em temperatura ambiente. A solução foi distribuída em três tubos selados e esfriada a 0°C sob uma atmosfera de argônio. Então, uma solução de éster terc-butílico de ácido 4-amino piperidino-1-carboxílico (0,1 g) em metanol (5 ml) foi adicionado a

cada um dos tubos selados e aquecido de 50 a 60°C durante 2 dias. O solvente foi removido e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila (200 ml). A fase orgânica foi lavada com solução de Na2CO3 diluída, água e salmoura e secada em Na_2SO_4. O solvente foi evaporado e o produto bruto foi purificado em gel de sílica (EtOAc) para dar o composto do título (0,130 g).

[00405] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,59 (s, 9H), 2,23 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,44 (d, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,47(d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 8,16 (d, 1H)

Exemplo Preparativo 24



Etapa A

[00406] 2,6-dibromopiridina comercialmente disponível (4,12 g, 16,6 mmol) foi colocado em suspensão em etanol (40 ml) e hidrazina hidratada (10 ml, 97,6 mmol) em água (~50-60 %) foi adicionado. A mistura foi aquecida em um banho de areia a ~115°C for 18 h. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica usando-se acetato de etila/n-heptano (60/40) para produzir o composto do título como um sólido branco amarelado (3,05 g, 93 %).

[00407] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 3,00-3,33 (br-s, 2H), 6,00 (br-s, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,33 (t, 1H)

Etapa B

[00408] O composto do título da Etapa A acima (0,84 g, 4,49 mmol) foi dissolvido em etanol (16 ml) e água (4 ml). Após a adição de cicloexanona

(0,54 ml, 5,1 mmol), a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 h. O precipitado foi coletado por filtração, lavado com etanol (5 ml) e secado em ar para produzir o composto do título como um sólido branco (0,88 mg, 73 %).

[00409] ^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-d_6): δ = 1,50-1,64 (m, 6H), 2,20-2,23 (m, 2H), 2,39-2,41 (m, 2H), 6,80 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 9,83 (s, 1H)

Etapa C

[00410] O composto do título da Etapa B acima (0,2 g, 0,75 mmol) foi colocado em suspensão em dietileno glicol (2 ml) e aquecido a 250°C por 30 minutos usando-se um micro-ondas Biotage Initiator. A mistura foi diluída com acetato de etila (40 ml) e água (15 ml). A fase orgânica foi separada, lavada com salmoura (10 ml), secada em Na_2SO_4, filtrada e os solventes foram removidos. O resíduo foi purificado utilizando-se um sistema Biotage Isolera One usando-se um gradiente de acetato de etila/n-heptano (5/95 –> 30/70) para produzir o composto do título como um sólido branco amarelado (0,096 mg, 51 %).

[00411] ^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-d_6): δ = 1,73-1,85 (m, 4H), 2,57 (t, 2H), 2,68 (t, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 11,40 (s, 1H)

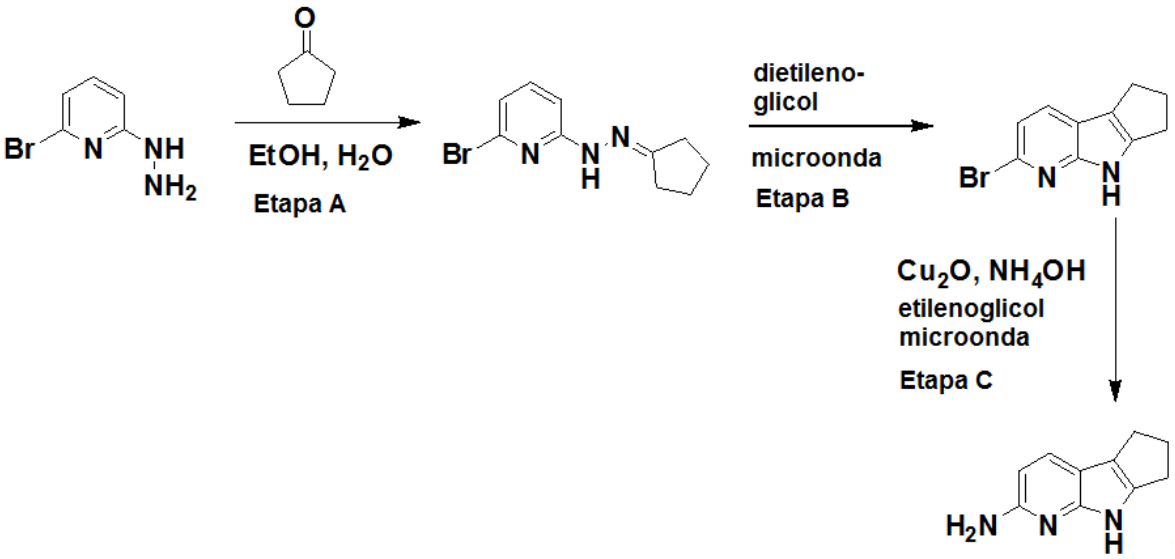
Etapa D

[00412] O composto do título da Etapa C acima (0,06 g, 0,24 mmol) foi colocado em suspensão em etileno glicol (2 ml) e solução de hidróxido de amônio a 30 % (3 ml). Após a adição de óxido de cobre(I) (0,005 g, 0,035 mmol), a mistura foi aquecida a 150°C por 45 minutos usando-se um micro-ondas Biotage Initiator. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (30 ml) e uma mistura de água/hidróxido de amônio (10 ml, 1/1). A fase orgânica foi separada, secada em Na_2SO_4, filtrada e os solventes foram evaporados. O resíduo foi purificado por PREP-TLC usando-se diclorometano/metanol (95/5) para produzir o composto do título como um

sólido marrom(0,022 g, 50 %).

[00413] ^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-d_6): □ = 1,67-1,78 (m, 4H), 2,46 (t, 2H), 2,55 (t, 2H), 5,26 (s, 2H), 6,12 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 10,30 (s, 1H)

Exemplo Preparativo 25



Etapa A

[00414] A uma solução do composto do título do Exemplo Preparativo 23 Etapa A (1 g, 5,37 mmol) em etanol (50 ml) foi adicionado ciclopentanona (0,45 g, 5,37 mmol) e a mistura de reação foi agitada por 3 h em temperatura ambiente. Neste período, o solvente foi removido sob pressão reduzida para dar o composto do título (1,36 g, quantitativo).

[00415] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,74-1,80 (m, 2H), 1,85-1,92 (m, 2H), 2,24 (t, 2H), 2,46 (t, 2H), 6,86 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,54 (s, 1H)

Etapa B

[00416] Uma solução do composto do título da Etapa B acima (0,65 g, 2,55 mmol) em dietileno glicol (11 ml) foi selada em um tubo de vidro que pode ser submetido a micro-ondas (20 ml). Então, a mistura de reação foi aquecida a 250°C usando-se micro-ondas por 90 minutos. A mistura de reação foi esfriada e vertida em acetato de etila (120 ml) e lavada com água e salmoura. A fase orgânica foi secada em Na_2SO_4 e o solvente foi removido

sob pressão reduzida para dar o produto bruto, que foi purificado em coluna de gel de sílica (diclorometano) para dar o composto do título (0,120 g, 20 %).

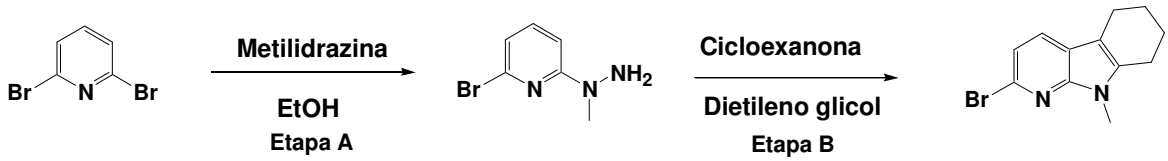
[00417] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 2,48-2,55 (m, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,99 (t, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 10,1 (s, 1H)

Etapa C

[00418] O composto do título da Etapa C acima (0,1 g, 0,42 mmol) foi dissolvido em dietileno glicol (2 ml) solução de hidróxido de amônio a 25 % (3 ml) e óxido de cobre(I) (0,008 g, 0,058 mmol) foi adicionado. Então, a mistura de reação foi aquecida a 150°C usando-se um micro-ondas Biotage Initiator por 90 minutos. A mistura de reação foi diluída com diclorometano (200 ml), lavado com água e salmoura solution. A fase orgânica foi separada e secada em Na_2SO_4. O resíduo foi purificado em coluna de gel de sílica (1/10, metanol/ diclorometano) para produzir o composto do título (0,06 g, 83 %).

[00419] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 2,46-2,49 (m, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 6,36 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 8,35 (s, 1H)

Exemplo Preparativo 26



Etapa A

[00420] A uma suspensão de 2-6-dibromopiridina (5 g, 21,11 mmol) em etanol (50 ml) foi adicionado metilidrazina (3,33 ml, 63,3 mmol). A mistura resultante foi aquecida a 100°C por 20 horas. A mistura de reação foi concentrada até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia cintilante (2 x) usando-se acetato de etila/n-heptano (15 % a 35 %). O produto foi obtido como um líquido avermelhado claro (2,1g, 49 %).

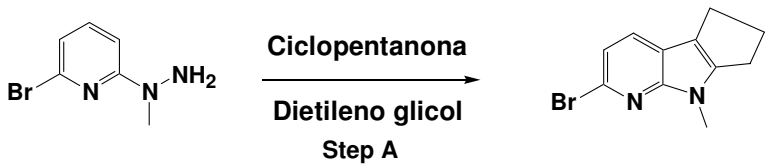
Etapa B

[00421] À mistura do composto do título da Etapa A acima (0,500 g, 2,475 mmol) e cicloexanona (0,256 ml, 2,475 mmol) foi adicionado etanol (Razão: 1.000, Volume: 10,00 ml). A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente por 2 h, então o solvente foi removido sob vácuo. O óleo foi diluído com dietileno glicol (Razão: 1.000, Volume: 10 ml) e a mistura resultante aquecidas por micro-ondas a 250°C por 35 minutos. A solução escura foi vertida em água e filtrada. O sólido foi purificado por cromatografia cintilante em acetato de etila/n-heptano (10 % a 30 %) para produzir o composto esperado como um sólido branco (0,307 g, 47 %).

[00422] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,76-2,05 (m, 4H); 2,54-2,80 (m, 4H); 3,67 (s, 3H); 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H)

[00423] MS (ESI); m/z = 265,69/267,69 (MH^+)

Exemplo Preparativo 27



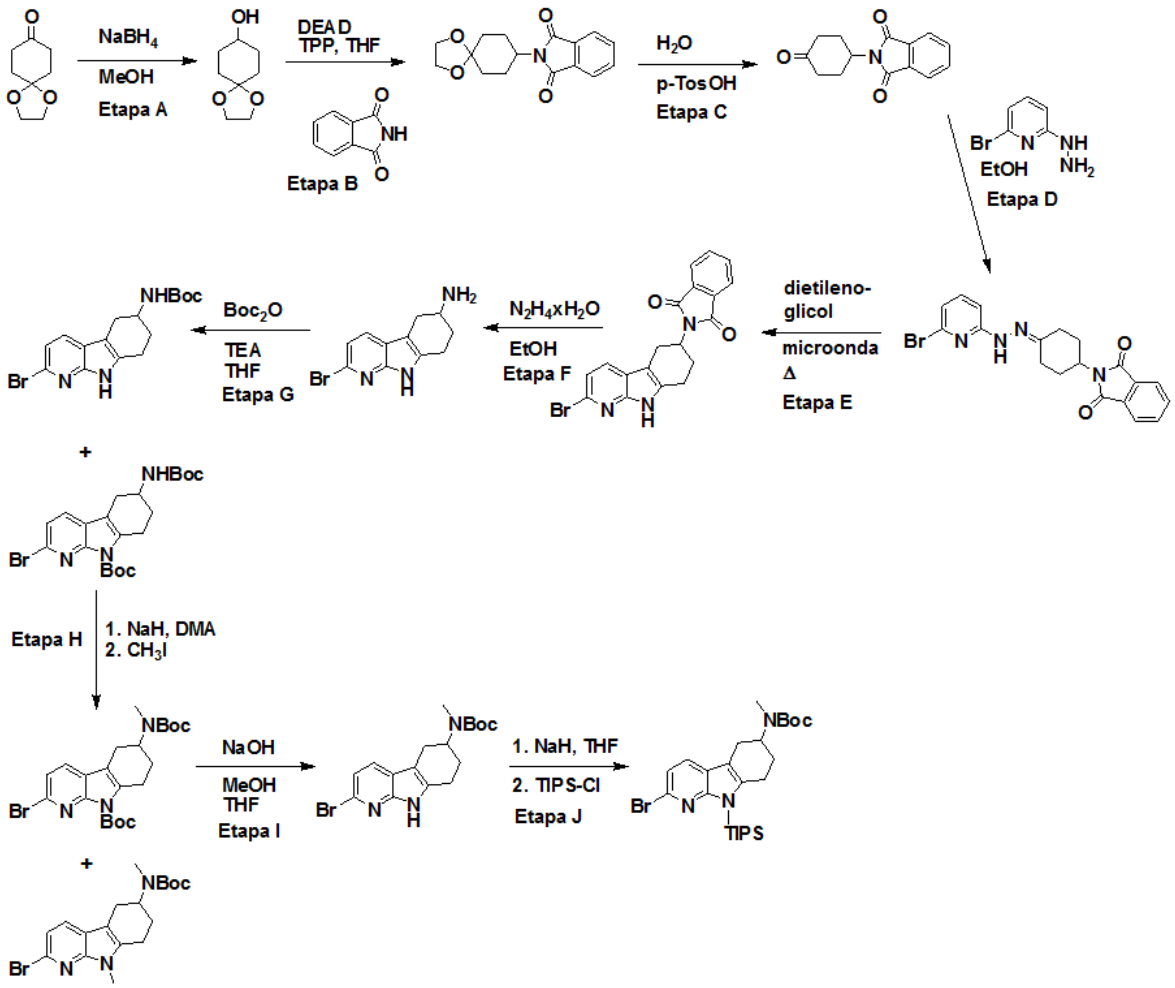
Etapa A

[00424] À mistura do composto do título do Exemplo Preparativo 25 Etapa A (0,500 g, 2,475 mmol) e ciclopentanona (0,208 g, 2,475 mmol) foi adicionado etanol (Razão: 1.000, Volume: 10,00 ml). A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente por 2 h. Então o solvente foi removido sob vácuo. O óleo foi diluído com dietileno glicol (Razão: 1.000, Volume: 10 ml) e a mistura resultante aquecida por micro-ondas a 250°C por 35 minutos.

[00425] A solução escura foi vertida em água e filtrada. O sólido foi purificado por cromatografia cintilante em acetato de etila/n-heptano (10 % a 30 %) para produzir o composto esperado como um sólido amarelado (0,264 g, 42 %).

[00426] MS (ESI); m/z = 251,66/253,67 (MH^+)

Exemplo Preparativo 28



Etapa A

[00427] 1,4-cicloexadiona monoetileno acetal comercialmente disponível (5 g, 32 mmol) foi dissolvido em metanol (65 ml) e a mistura foi colocada em um banho de água gelada. Boroidreto de sódio (1,9 g, 50 mmol) foi adicionado em porções pequenas (exotermia). Após a adição estar completa, a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 h. O solvente foi removido e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila (150 ml), água (40 ml) e 1 M NaOH (10 ml). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (4 x 75 ml). A fase orgânica combinada foi secada em Na_2SO_4, filtrada e o solvente foi removido para produzir o composto do título como um líquido incolor (4,8 g, 94 %).

[00428] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,53-1,70 (m, 4H), 1,78-1,95 (m, 4H), 3,77-3,83 (m, 1H), 3,94-3,97 (m, 4H)

Etapa B

[00429] Trifenilfosfina (12,57 g, 48,6 mmol) e ftalimida (3,56 g, 24,22 mmol) foram dissolvidos em tetraidrofurano (90 ml) e a mistura foi esfriada a 0°C. A 0°C uma solução do composto do título da Etapa A acima (3,84 g, 24,2 mmol) em tetraidrofurano (90 ml) foi adicionado seguido pela adição de uma solução a ~40 % de azodicarboxilato de dietila em tolueno (19,9 ml, 48,6 mmol). A mistura foi agitada a 0°C por 10 minutos e então em temperatura ambiente durante a noite. Os solventes foram removidos e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica usando-se acetato de etila/n-heptano (20/80) como uma fase móvel para produzir o composto do título como um sólido branco amarelado (3,5 g, 50 %).

[00430] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,61-1,76 (m, 4H), 1,85-1,90 (m, 2H), 2,50-2,62 (m, 2H), 3,93-4,02 (m, 4H), 4,18 (tt, 1H), 7,66-7,71 (m, 2H), 7,80-7,83 (m, 2H)

Etapa C

[00431] O composto do título da Etapa B acima (3,5 g, 12,1 mmol) foi colocado em suspensão em tetraidrofurano (30 ml) e água (20 ml). Após a adição de ácido p-tolueno sulfônico (0,13 g, 0,67 mmol), a mistura foi aquecida a ~115°C em um banho de areia por 2 h. A mistura foi diluída com acetato de etila (200 ml) e uma solução aquosa de bicarbonato de sódio foi adicionado até o pH ~8 a 9. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 50 ml). A fase orgânica combinada foi secada em Na_2SO_4, filtrada e o solvente foi removido para produzir o composto do título como um sólido branco amarelado (3 g, quant.).

[00432] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 2,17-2,24 (m, 2H), 2,60-2,71 (m, 4H), 2,80-2,90 (m, 2H), 4,78 (tt, 1H), 7,84-7,88 (m, 2H), 7,97-8,02 (m, 2H)

Etapa D

[00433] O composto do título do Exemplo Preparativo 23 Etapa A (1,54 g, 8,23 mmol) foi dissolvido em etanol (50 ml) e o composto do título

da Etapa C acima (2 g, 8,23 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 h para tornar-se uma suspensão. O solvente foi removido para produzir o composto do título como um sólido branco amarelado (3,3 g, quant.).

[00434] ^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-d_6): δ = 2,00-2,18 (m, 3H), 2,27-2,43 (m, 2H), 2,50-2,63 (m, 2H), 3,30-3,38 (m, 1H), 4,46 (tt, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,93-8,00 (m, 4H), 10,1 (s, 1H)

Etapa E

[00435] O composto do título da Etapa D acima (1 g, 2,42 mmol) foi colocado em suspensão em dietileno glicol (10 ml) e aquecido a 250°C por 35 minutos usando-se um micro-ondas Biotage Initiator. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (100 ml) e salmoura (20 ml). A fase orgânica foi separada, secada em Na_2SO_4, filtrada e o solvente foi removido. A reação foi realizada mais 2 vezes como descrito acima e o produto bruto combinado foi tratado com metanol (15 ml). O precipitado foi coletado por filtração, lavado com metanol (5 ml) e secado em ar para produzir o composto do título como um sólido bege (1,57 g, 49 %).

[00436] ^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-d_6): δ = 2,20-2,24 (m, 1H), 2,71-2,82 (m, 1H), 2,96-3,10 (m, 3H), 3,32-3,46 (m, 1H), 4,54-4,61 (m, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,97-8,03 (m, 4H), 11,70 (s, 1H)

Etapa F

[00437] O composto do título da Etapa E acima (1,57 g, 3,96 mmol) foi colocado em suspensão em etanol (50 ml) e tratado com a solução aquosa de 50 a 60 % de hidrazina-hidratada (12 ml, 119 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite para tornar-se uma solução clara. Os solventes foram removidos e o resíduo foi tratado com diclorometano (150 ml). A mistura foi sonificada por 5 minutos e então agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. O precipitado foi coletado por filtração e lavado com diclorometano (15 ml). O filtrado combinado foi evaporado para

produzir o composto do título como um sólido bege (0,74 g, 70 %).

[00438] ^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-d_6): δ = 1,53-1,62 (m, 1H), 1,90-1,95 (m, 1H), 2,20-2,28 (m, 1H), 2,69-2,73 (m, 2H), 2,80 (dd, 1H), 3,00-3,06 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 11,33-11,41 (br-s, 1H)

Etapa G

[00439] O composto do título da Etapa F acima (0,87 g, 3,28 mmol) foi dissolvido em tetraidrofurano (60 ml) e tratado com trietilamina (1,1 ml) e bicarbonato de di-terc-butila (2,7 g, 12,4 mmol). A mistura foi aquecida a ~40°C em um banho de areia durante a noite. O solvente foi removido e o resíduo foi tratado com éter dietílico (20 ml). O precipitado foi coletado por filtração e o sólido lavado com éter dietílico (10 ml) para produzir o intermediário protegido por mono-Boc como um sólido branco (0,86 g). O filtrado foi evaporado para produzir o composto do título bruto. O intermediário de mono-Boc (0,86 g) foi dissolvido em tetraidrofurano (60 ml) e tratado com trietilamina (2,2 ml) e bicarbonato de di-terc-butila (5,4 g, 24,8 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, os solventes foram removidos e o produto bruto foi combinado com o material a partir da série inicial. A purificação do produto bruto em sílica usando-se um sistema Biotage Isolera One utilizando um gradiente de acetato de etila/n-heptano (5/95 -> 30/75) produziu o composto do título como um sólido/espuma brancos (1,16 g, 76 %).

[00440] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,44 (s, 9H), 1,69 (s, 9H), 1,84-1,92 (m, 1H), 2,07-2,15 (m, 1H), 2,50 (dd, 1H), 3,00 (dd, 1H), 3,10 (t, 2H), 4,00-4,08 (m, 1H), 4,62-4,66 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,51 (d, 1H)

[00441] intermediário de Mono-Boc: ^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-d_6): δ = 1,38 (s, 9H), 1,69-1,75 (m, 1h), 1,93-2,00 (m, 1H), 2,41 (dd, 1H), 2,72-2,79 (m, 2H), 2,87 (dd, 1H), 3,66-3,72 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 11,47 (s, 1H)

Etapa H

[00442] O composto do título da Etapa G acima (1,16 g, 2,5 mmol) foi dissolvido em *N,N'*-dimetilacetamida (8 ml) e a mistura foi esfriada a 0°C. A 0°C hidreto de sódio (0,07 g, 3 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada a 0°C por 1 h. Iodeto de metila (0,2 ml, 3,32 mmol) foi adicionado a 0°C e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 h. A mistura foi diluída com acetato de etila (80 ml) e salmoura (20 ml). A fase orgânica foi separada, secada em Na_2SO_4, filtrada e o solvente foi removido. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica usando-se um sistema Biotage Isolera One utilizando um gradiente de acetato de etila/n-heptano (5/95 -> 15/85) para produzir o composto do título como uma espuma incolor (0,73 g, 61 %), junto com o material de partida (0,23 g, 20 %) e o derivado de N^1-metila correspondente (0,053 g, 5 %, sólido branco).

[00443] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,46 (s, 9H), 1,69 (s, 9H), 1,91-2,04 (m, 2H), 2,62-2,77 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 3,00-3,10 (m, 1H), 3,22 (dd, 1H), 4,24-4,46 (br-m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,50 (d, 1H)

[00444] Derivado de N^1-metila: ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,46 (s, 9H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,70-2,90 (m, 7H), 3,70 (s, 3H), 4,21-4,50 (br-m, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,54 (d, 1H)

Etapa I

[00445] O composto do título da Etapa H acima (0,88 g, 1,83 mmol) foi dissolvido em tetraidrofurano (15 ml) e metanol (15 ml). Após a adição de solução de peróxido de hidrogênio 1 M (15 ml, 15 mmol), a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Os solventes orgânicos foram removidos e o resíduo foi diluído com água (20 ml). O precipitado foi coletado por filtração, lavado com água (5 ml) e secado em ar para produzir o composto do título como um sólido branco (0,67 g, 96 %).

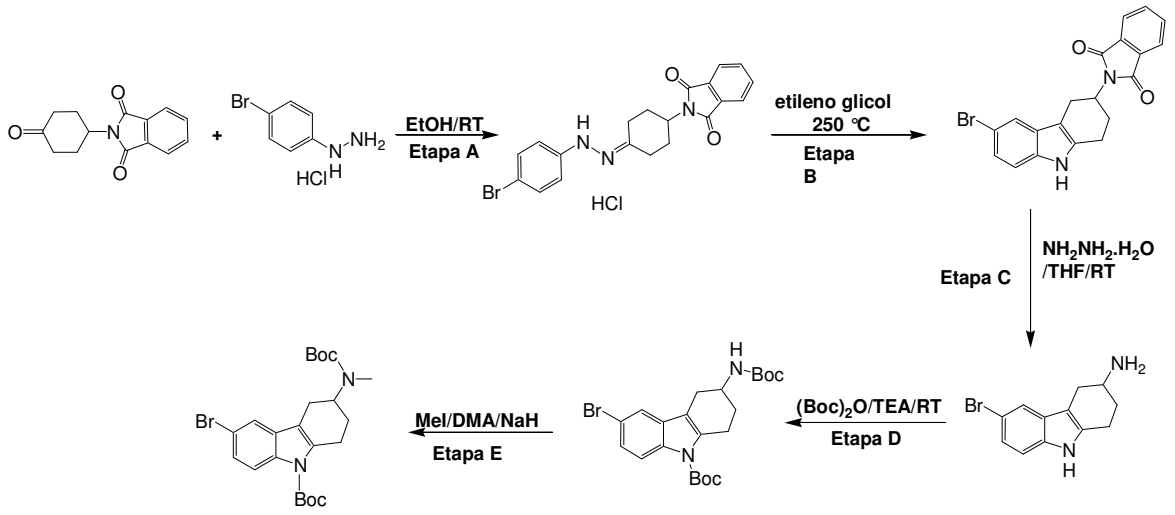
[00446] ^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-d_6): δ = 1,40 (s, 9H), 1,86-1,90 (m, 1H), 1,95-2,04 (m, 1H), 2,66-2,71 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,80-2,85 (m, 2H), 4,13-4,27 (br-m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 11,55 (s, 1H)

Etapa J

[00447] O composto do título da Etapa I acima (0,38 g, 0,89 mmol) foi colocado em suspensão em tetraidrofurano (5 ml) e a mistura foi esfriada a 0°C. A 0°C hidreto de sódio (0,028 g, 1,15 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada a 0°C por 5 minutos e em temperatura ambiente por 15 minutos para tornar-se uma solução clara. Após a adição de cloreto de triisopropila (0,12 ml, 0,9 mmol), a mistura foi aquecida a ~85°C em um banho de areia por 1 h. A mistura foi diluída com acetato de etila (50 ml) e salmoura (15 ml). A fase orgânica foi separada, secada em Na_2SO_4, filtrada e os solventes foram removidos. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica usando-se um sistema Biotage Isolera One utilizando um gradiente de acetato de etila/n-heptano (5/95 -> 100/0) para produzir o composto do título como um óleo incolor (0,27 g, 52 %), junto com o material de partida (0,14 g, 39 %, sólido branco).

[00448] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,12-1,16 (m, 18H), 1,51 (s, 9H), 1,81-1,90 (m, 3H), 1,98-2,03 (m, 2H), 2,72-2,80 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,97-3,08 (m, 2H), 4,25-4,57 (br-m, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,48 (d, 1H)

Exemplo Preparativo 29



Etapa A

[00449] A uma solução de 4-bromofenil hidrazina comercialmente disponível (1,46 g, 6,5 mmol) em etanol (50 ml) foi adicionado Exemplo

Preparativo 28 etapa C (1,6g, 6,5 mmol) em etanol (15 ml). A mistura de reação foi agitada for 2h em temperatura ambiente. O solvente foi removido para dar o composto do título como um sólido (2,9g, quantitativo).

[00450] ^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-d_6): δ = 7,85-7,86 (m, 4H), 7,31 (d, 8,4 Hz, 2H), 7,00 (d, 2H), 4,32-4,38 (m, 1H), 3,12-3,15 (m, 1H), 2,36-2,51 (m, 2,19-2,28 (m, 2H), 1,92-2,06 (m, 3H).

Etapa B

[00451] Uma solução do composto do título da Etapa A (2,9g, 7,0 mmol) em dietilenoglicol (45 ml) foi selado no tubo de vidro que pode ser submetido a micro-ondas (20 ml). Então, os tubos de reação foram aquecidos a 250°C usando-se micro-ondas por 55 minutos. A reação foi realizada em três bateladas. A mistura de reação combinada foi coletada e foi dissolvida em acetato de etila (250 ml) e lavada com água e salmoura. A fase orgânica foi secada em Na_2SO_4 e o solvente foi removido sob pressão reduzida para dar o produto bruto, que foi purificado em coluna de gel de sílica (acetato de etila/n-heptano 20 % a 40 %) para dar o composto do título (2,1g, 72 %).

[00452] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 7,88-7,90 (m, 2H), 7,84 (brs, 1H), 7,75-7,78 (m, 2H), 7,53 (d,1H); 7,22 (dd,1H), 7,17 (d, 1H), 4,64-4,71 (m, 1H), 3,44-3,51 (m, 1H), 2,90-2,96 (m, 3H), 2,07 (m, 1H), 1,28 (brs, 1H).

Etapa C

[00453] A uma solução agitada do composto da Etapa B (2 g, 5,0 mmol) em THF (50 ml) foi adicionado $NH_2NH_2.H_2O$ (500 mg 10 mmol) e a mistura de reação foi agitada durante a noite. O precipitado foi retirado por filtração e o filtrado foi concentrado e usado na etapa seguinte sem purificação e caracterização adicionais.

Etapa D

[00454] Ao composto da Etapa C (2,01 g) em THF (50 ml) foi adicionado $(Boc)_2O$ (2g, 9,1 mmol) e trietilamina (1g, 10 mmol). A mistura

de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido e o produto bruto cristalizado a partir da mistura de acetato de etila e heptanos para dar um derivado de mono-Boc (1,15g). O derivado de mono-Boc cristalizado foi dissolvido em THF (50 ml) e um excesso de $(Boc)_2O$ (5g, 22,9 mmol) e trietilamina (1,5 ml) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada por 2 dias. O solvente foi removido e o produto bruto foi purificado em cromatografia de coluna em gel de sílica (acetato de etila/n-heptano 10-20 %) para dar o composto do título (1,35 g).

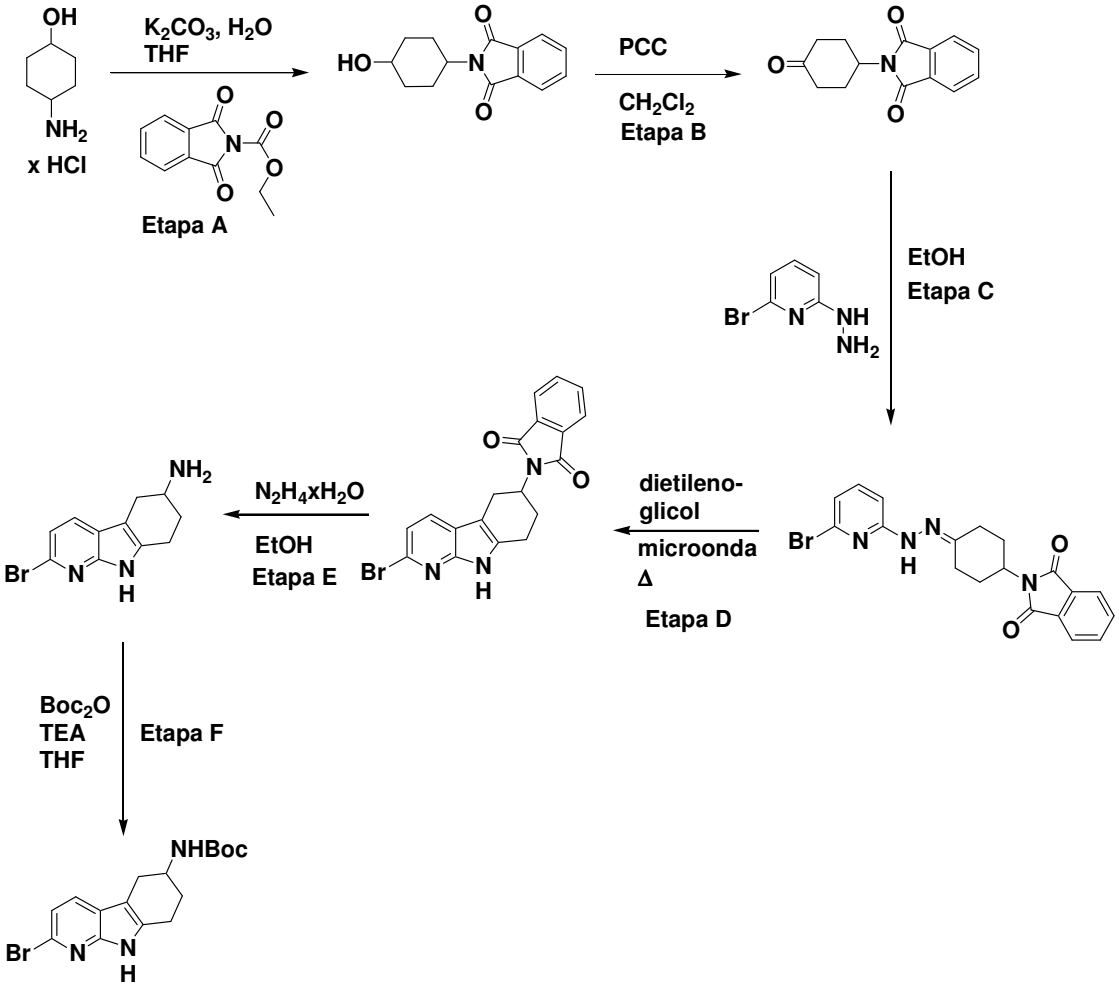
[00455] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 7,99 (d,1H), 7,49 (d,1H), 7,34 (dd,1H), 4,68 (brs, 1H), 4,09 (brs, 1H), 3,11 (brs, 2H), 2,99 (dd,1H), 2,49 (dd,1H), 2,10-2,12 (m, 1H), 1,89-1,96 (m, 1H), 1,68 (s, 9H), 1,48 (s, 9H).

Etapa E

[00456] Uma solução do composto do título da Etapa D (370 mg, 0,79 m mmol) em DMA (7 ml) foi esfriada a temperatura de banho de gelo então NaH (40 mg, 1,59 mmol) foi adicionado em porções. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos e esfriada a temperatura de banho de gelo e iodeto de metila (222 mg, 1,59 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi levada até a temperatura ambiente e agitada por 3h. A mistura de reação foi dissolvida em diclorometano (250 ml) e lavada com água e salmoura e secada em Na_2SO_4. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica (mistura 0/100 a 15/85; EtOAc/heptano) para dar o composto do título como uma espuma branca (271 mg, 71 %).

[00457] ^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-d_6): δ = 7,97 (d,1H), 7,67 (s, 1H), 7,38 (d,1H), 4,18-4,32 (m, 1H), 3,1-3,22 (m, 1H), 2,98-3,02 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,68-2,70 (m, 2H), 1,92-1,97 (m, 2H), 1,61 (s, 9H), 1,42 (s, 9H).

Exemplo Preparativo 30



Etapa A

[00458] Sal de 4-aminociclohexanol cloreto de hidrogênio comercialmente disponível (25 g, 164 mmol) foi dissolvido em água (350 ml). Então carbonato de potássio (72 g, 328 mmol) foi adicionado, seguido por uma solução de N-carbetoxiftalimida em tetraidrofurano comercialmente disponível (300 ml). A mistura de reação foi então vigorosamente agitada em temperatura ambiente por 3 dias. Tetraidrofurano foi evaporado sob pressão reduzida e a fase aquosa remanescente foi extraída com diclorometano (2 x 300 ml) até a fase aquosa estar clara. A fase orgânica combinada foi secada em Na_2SO_4, filtrada e os solventes foram evaporados sob pressão reduzida para produzir o composto do título como um sólido branco (28 g, 69 %).

[00459] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,32-1,43 (m, 2H), 1,70-1,75 (m, 2H), 2,04-2,09 (m, 2H), 2,25-2,38 (m, 2H), 3,67-3,77 (m, 1H), 4,05-4,13 (m, 1H), 7,63-7,7,68 (m, 2H), 7,76-7,7,80 (m, 2H)

Etapa B

[00460] O composto do título da Etapa A acima (28 g, 114 mmol) foi dissolvido em diclorometano (990 ml) e cloroformiato de piridínio (33,6 g, 157 mmol) foi adicionado em porções. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 8 h. Então uma outra batelada de cloroformiato de piridínio (10,4 g, 48,6 mmol) foi adicionado em porções e a agitação em temperatura ambiente foi continuada por 18 h. A mistura de reação foi filtrada através de uma almofada de Celite e a almofada de Celite foi lavada com diclorometano (400 ml). O filtrado combinado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica usando-se acetato de etila/n-heptano (60/40) como uma fase móvel para produzir o composto do título como um sólido branco (24,62 g, 88 %)

[00461] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 2,17-2,24 (m, 2H), 2,60-2,71 (m, 4H), 2,80-2,90 (m, 2H), 4,78 (tt, 1H), 7,84-7,88 (m, 2H), 7,97-8,02 (m, 2H)

Etapa C

[00462] O composto do título do Exemplo Preparativo 23 Etapa A (19 g, 101 mmol) foi dissolvido em etanol (570 ml) e o composto do título da Etapa B acima (24,6 g, 101 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 h para tornar-se uma suspensão. O solvente foi removido para produzir o composto do título como um sólido branco amarelado (41,8 g, quant.).

[00463] ^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-d_6): δ = 2,00-2,18 (m, 3H), 2,27-2,43 (m, 2H), 2,50-2,63 (m, 2H), 3,30-3,38 (m, 1H), 4,46 (tt, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,93-8,00 (m, 4H), 10,1 (s, 1H)

Etapa D

[00464] O composto do título da Etapa C acima (1,3 g, 3,15 mmol) foi colocado em suspensão em dietileno glicol (13 ml) e foi aquecida a 245°C por 35 minutos usando-se um micro-ondas Biotage Initiator. A mistura de reação

foi diluída com água (90 ml), o precipitado foi coletado por filtração e secado em ar. Esta sequência de reação foi repetida até o composto do título da Etapa C acima (41,8 g) foi consumido para produzir o composto do título como um sólido cinza (34,2 g, 85 %). O material bruto foi usado diretamente na etapa a seguir.

Etapa E

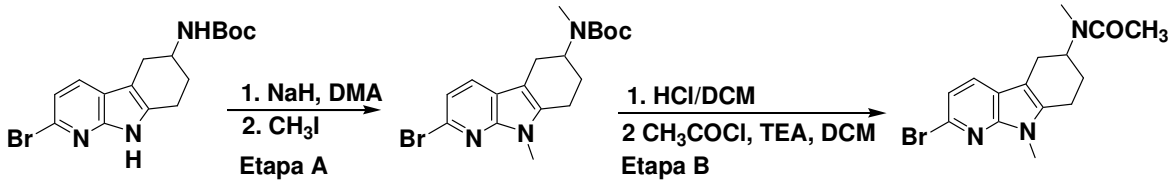
[00465] O composto do título da Etapa D acima (34,2 g, 86,36 mmol) foi colocado em suspensão em etanol (1080 ml) e tratado com a solução aquosa de 50 a 60 % de hidrazina hidratada (185 ml, 1990 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 dias. O precipitado foi separado por filtração e lavado com etanol (150 ml). O filtrado combinado foi concentrado a ~150 ml e extraído com diclorometano (2 x 450 ml). A fase orgânica foi secada em Na_2SO_4, filtrada e os solventes foram removidos para produzir o composto do título bruto como um sólido escuro (22,97 g, quant.).

Etapa F

[00466] O composto do título da Etapa E acima (22,97 g, 90,1 mmol) foi dissolvido em tetraidrofurano (1000 ml) e tratado com trietilamina (64 ml) e bicarbonato de di-terc-butila (79 g, 367 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 18 h e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi tratado com éter dietílico (600 ml) e agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. O precipitado foi coletado por filtração, lavado com éter dietílico (250 ml) e secado em ar para produzir o composto do título como um sólido branco (11 g, 33 %):

[00467] ^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-d_6): δ = 1,38 (s, 9H), 1,69-1,75 (m, 1h), 1,93-2,00 (m, 1H), 2,41 (dd, 1H), 2,72-2,79 (m, 2H), 2,87 (dd, 1H), 3,66-3,72 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 11,47 (s, 1H)

Exemplo Preparativo 31



Etapa A

[00468] O composto do título do Exemplo Preparativo 30 Etapa F (11 g, 30 mmol) foi dissolvido em *N,N'*-dimetilacetamida (140 ml) e a mistura foi esfriada a 0°C. A 0°C hidreto de sódio (2,2 g, 92 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada a 0°C por 2 h. Então iodeto de metila (9 ml, 145 mmol) foi adicionado, a mistura foi agitada a 0°C por 5 minutos. O banho de gelo foi removido e após ~5 minutos uma exotermia foi observada. A mistura de reação foi colocada brevemente em um banho de água e agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi diluída com água (700 ml) e o precipitado foi coletado por filtração. O material sólido ainda foi purificado por cromatografia em sílica usando-se diclorometano/acetona (98/2) para produzir o composto do título como um sólido branco (10,6 g, 85 %).

[00469] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,46 (s, 9H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,70-2,90 (m, 7H), 3,70 (s, 3H), 4,21-4,50 (br-m, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,54 (d, 1H)

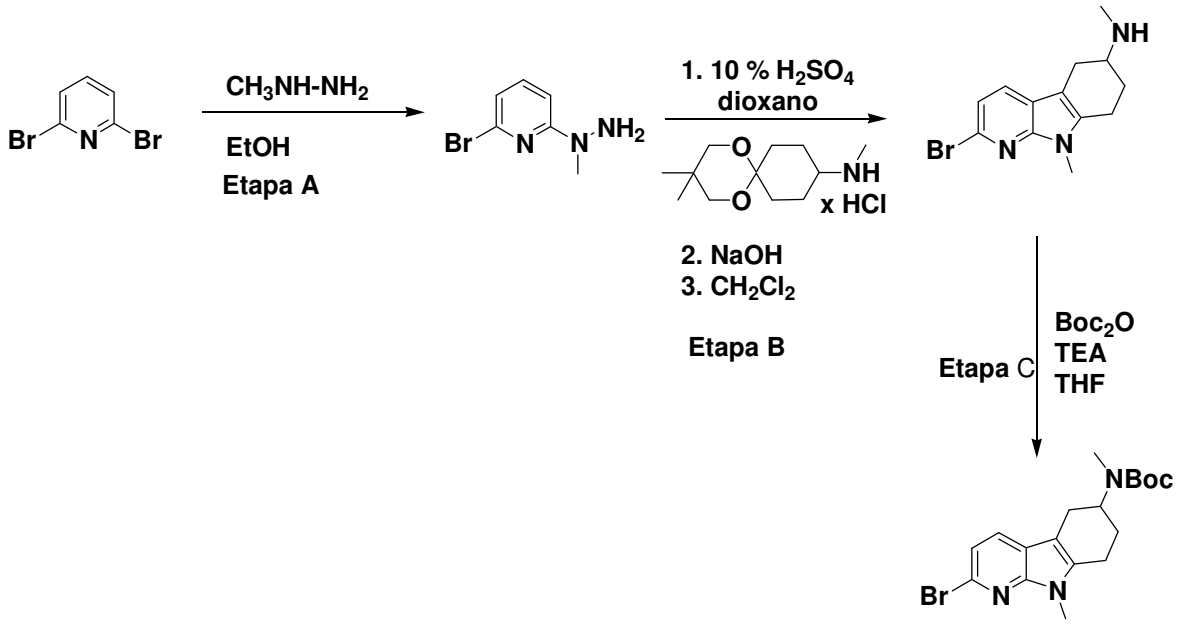
Etapa B

[00470] O composto do título da Etapa A acima (0,1 g, 0,253 mmol) foi dissolvido em diclorometano (2 ml) e tratado com uma solução 2 M de cloreto de hidrogênio (0,5 ml, 1 mmol) em éter dietílico. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Então trietil amina (0,07 ml, 0,316 mmol) e cloreto de acetila (0,316 ml, 1,034 mmol) foram adicionados à mistura de reação. A agitação foi continuada por outras 2 h, então a mistura foi diluída com diclorometano e lavada com uma solução aquosa saturada de carbonato de sódio. A fase orgânica foi separada, secada em Na_2SO_4, filtrada e os solventes foram removidos para dar um resíduo que foi

purificado usando-se a sistema de cromatografia cintilante Biotage (metanol/diclorometano: 0->5 %) para produzir o composto do título como um sólido branco (0,065 g, 75 % para 2 etapas).

[00471] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,99-2,03 (m, 1H), 2,12-2,19 (m, 4H), 2,67-2,73 (m, 1H), 2,81 (dd, 1H), 2,87-2,90 (m, 2H), 2,94-2,98 (m, 4H), 3,70 (d, 3H), 7,14 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H).

Exemplo Preparativo 32



Etapa A

[00472] A uma suspensão de 2,6-dibromopiridina comercialmente disponível (10 g, 42,2 mmol) em etanol (50 ml) foi adicionado metilidrazina comercialmente disponível (11,11 ml, 211 mmol). A mistura foi aquecida a 80°C (temperatura de mistura de reação) por 48 horas. A mistura de reação foi concentrada até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica usando-se a sistema de purificação Biotage Isolera One utilizando um gradiente de acetato de etila/n-heptano (15/75 -> 35/65) para produzir o composto do título como um óleo avermelhado que torna-se um sólido para repousar a temperatura ambiente (7,6 g, 89 %)

[00473] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 3,23 (s, 3H), 4,00 (br-s, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,27 (t, 1H)

Etapa B

[00474] Uma suspensão de cloridreto de 4-(metilamino)cicloexanona-2,2-dimetiltrimetileno cetal comercialmente disponível (3,7 g, 14,8 mmol) e o composto do título da Etapa A acima (3 g, 14,8 mmol) em dioxano (30 ml) foram colocados em um banho de gelo. A suspensão agitada foi lentamente adicionada ao H_2SO_4 concentrado (3 ml). Após a adição de H_2SO_4 foi finalizada, a mistura de reação foi aquecida em temperatura de refluxo por 5 horas usando-se um banho de areia (~140°C). A mistura de reação foi esfriada em temperatura ambiente, a camada de dioxano foi descartada e água gelada (20 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada até o material pastoso foi dissolvido. Então o pH da mistura de reação foi ajustado ao pH = 14 usando-se a solução NaOH aquosa. A camada aquosa foi extraída com diclorometano (200 ml) e a fase orgânica foi lavada com água e salmoura. A fase orgânica foi separada, secada em Na_2SO_4 e o solvente foi removido sob pressão reduzida para produzir o composto do título bruto como um sólido branco amarelado (4,7 g, quant.).

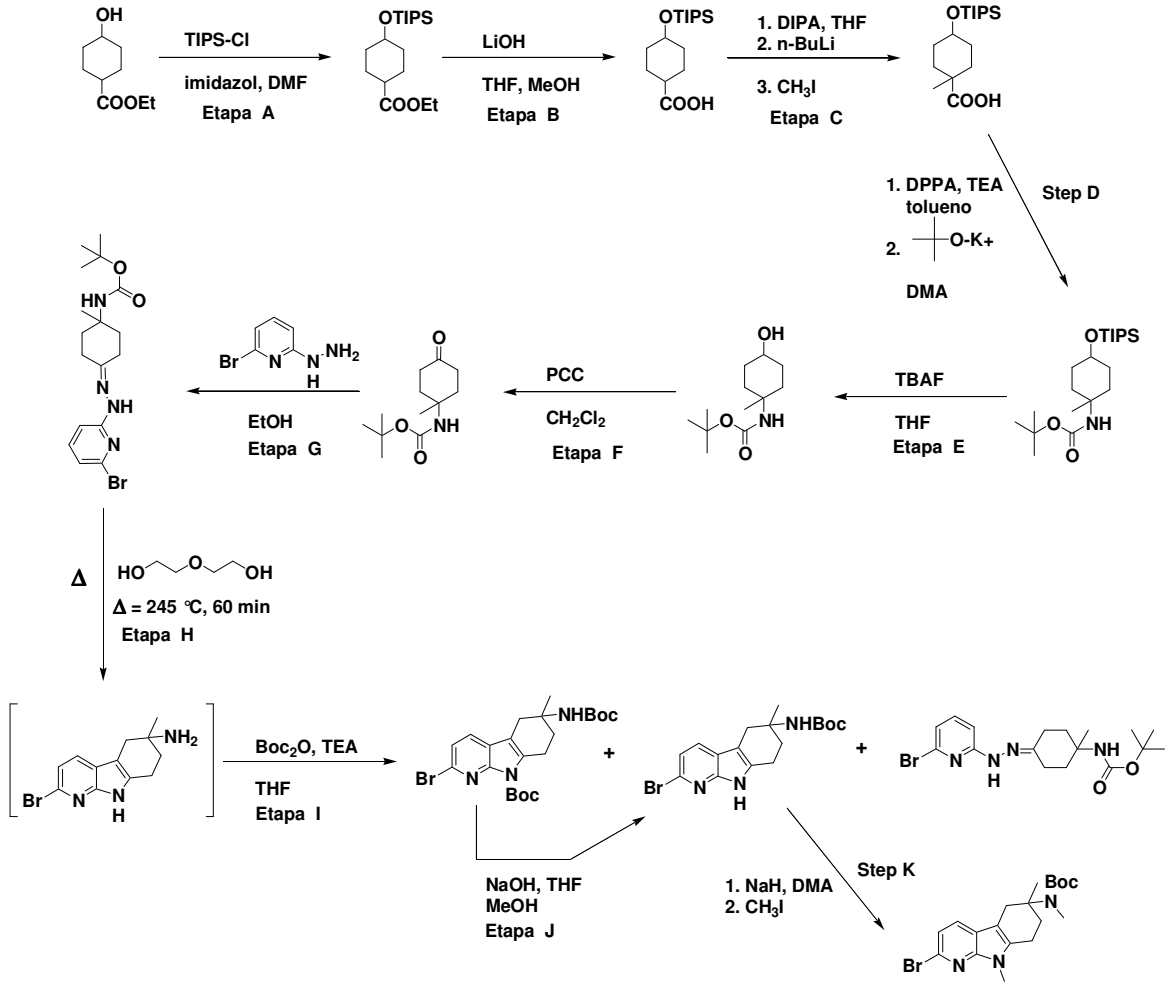
Etapa C

[00475] A uma solução do composto do título bruto da Etapa A acima (4,7 g) em tetraidrofurano (50 ml) foi adicionado trietilamina (5 ml) e bicarbonato de di-terc-butila (10 g, 45,8 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Então, a mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em diclorometano (200 ml). A fase orgânica foi lavada com água, salmoura e secada em Na_2SO_4. O solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado em gel de sílica usando-se a sistema de purificação Biotage Isolera One utilizando um gradiente de acetato de etila/n-heptano (20/80 -> 50/50) para produzir o composto do título como um sólido branco (3,55 g, 61 % para 2 etapas).

[00476] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): □ = 1,46 (s, 9H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,70-2,90 (m, 7H), 3,70 (s, 3H), 4,21-4,50 (br-m, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,54

(d, 1H)

Exemplo Preparativo 33



Etapa A

[00477] Éster etílico do ácido 4-hidróxi-cicloexano carboxílico comercialmente disponível (10,32 g, 59,92 mmol) foi dissolvido em *N*,*N*'-dimetilformamida (50 ml) e imidazol (8,16 g, 119,5 mmol) foi adicionado. Após a adição de cloreto de triisopropila (14,1 ml, 65,9 mmol), a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi diluída com éter dietílico (150 ml) e lavada com a solução de ácido clorídrico de 1 M (150 ml). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com éter dietílico (150 ml). A fase orgânica combinada foi lavada com solução de ácido clorídrico de 1 M (150 ml) e salmoura (150 ml). A fase orgânica foi secada em Na_2SO_4, filtrada e os solventes foram removidos para produzir o composto do título bruto como um líquido incolor (18,7 g, 95 %).

Etapa B

[00478] O composto do título bruto da Etapa A acima (18,7 g, 65,17 mmol) foi dissolvido em tetraidrofurano (90 ml) e metanol (60 ml). Após a adição de hidrato de hidróxido de lítio (5,47 g, 130,6 mmol), a mistura de reação foi aquecida a ~70°C por 2 horas usando-se um banho de areia e em temperatura ambiente durante a noite. Os solventes foram removidos e o resíduo foi dissolvido em água (100 ml). O pH da mistura de reação foi ajustado ao pH ~3-4 usando-se ácido clorídrico 1 M e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 200 ml). A fase orgânica combinada foi secada em Na_2SO_4, filtrada e os solventes foram removidos para produzir o composto do título bruto como um óleo amarelo claro (16,65 g, 97 %).

Etapa C

[00479] Diisopropilamina (9 ml, 65 mmol) foi dissolvido em tetraidrofurano (100 ml) e a mistura foi esfriada a 0°C. A solução de 0°C a 1,6 M de n-butillítio em n-hexano (38,5 ml, 61,6 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a 0°C por 15 minutos. A mistura de reação foi então esfriada a -78°C e uma solução de o composto do título bruto da Etapa B acima (8,3 g, 30,9 mmol) em tetraidrofurano (30 ml) foi adicionado às gotas. Após a adição estar completa, o banho de esfriamento foi removido e a mistura de reação foi aquecida a ~60°C em um banho de areia por 2 horas. A mistura de reação foi novamente esfriada a -78°C e iodeto de metila (2,1 ml, 34 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a -78°C por 2 horas e então deixada aquecer em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi vertida na mistura do éter dietílico (500 ml) e 1 M ácido clorídrico (500 ml). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com éter dietílico (2 x 200 ml). A fase orgânica combinada foi secada em Na_2SO_4, filtrada e os solventes foram removidos. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica usando-se acetato de etila/n-heptano/metanol (15/84/1) como uma fase móvel para produzir o composto do título como um

óleo amarelo claro (4,35 g, 50 %) e material de partida recuperado como um óleo amarelo claro (1,51 g, 18 %).

[00480] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,03 (s, 18H), 1,17-1,24 (m, 7H), 1,43-1,52 (m, 2H), 1,64-1,71 (m, 1H), 1,77-1,84 (m, 2H), 2,18-2,23 (m, 2H), 3,65-3,73 (m, 1H)

[00481] material de partida recuperado:

[00482] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,03 (s, 18H), 1,20-1,80 (m, 7H), 1,94-2,05 (m, 4H), 2,28-2,33 (m, 1H), 3,62-3,68 (m, 1H)

Etapa D

[00483] O composto do título da Etapa C acima (2,18 g, 6,92 mmol) foi dissolvido em tolueno (25 ml) e trietilamina (1,08 ml, 7,7 mmol) foi adicionado. Após a adição de difenil-fosforilazida (1,63 ml, 7,54 mmol), a mistura de reação foi aquecida a ~115°C em um banho de areia por 1 hora até a evolução de nitrogênio ser finalizada. A mistura foi esfriada a 0°C e lavada com bicarbonato de sódio saturado (15 ml), água (15 ml) e salmoura (15 ml). A fase orgânica foi separada, secada em Na_2SO_4, filtrada e os solventes foram evaporados para produzir o intermediário de isocianato bruto. O intermediário bruto foi dissolvido em *N*,*N*'-dimetilacetamida (10 ml) e terc-butóxido de potássio (0,8 g, 7,13 mmol) foi adicionado em porções. Após a adição estar completa, a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (80 ml) e água (30 ml). A fase orgânica foi separada e lavada com água (20 ml) e salmoura (20 ml). A fase orgânica foi secada em Na_2SO_4, filtrada e os solventes foram removidos. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica usando-se acetato de etila/n-heptano (10/90) como uma fase móvel para produzir o composto do título como um óleo incolor (1,57 g, 59 %).

[00484] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): □ = 1,16 (s, 18H), 1,37-1,45 (m, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,56 (s, 9H), 1,58-1,66 (m, 4H), 1,82-1,88 (m, 2H), 2,13-2,20 (m, 2H), 3,76-3,81 (m, 1H), 4,48 (br-s, 1H)

Etapa E

[00485] O composto do título da Etapa D acima (1,45 g, 3,77 mmol) foi dissolvido em acetonitrila (25 ml) e a solução 1 M de fluoreto de tetra-butil amônio em tetraidrofurano (14,8 ml, 14,8 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e os solventes foram removidos. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica usando-se acetato de etila/n-heptano (80/20) para produzir o composto do título como um óleo incolor (0,86 g, 99 %).

[00486] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,42 (s, 3H), 1,54 (s, 9H), 1,57-1,70 (m, 3H), 1,85-1,93 (m, 3H), 2,19-2,24 (m, 2H), 3,70-3,73 (m, 1H), 4,45 (br-s, 1H)

Etapa F

[00487] O composto do título da Etapa E acima (0,86 g, 3,76 mmol) foi dissolvido em diclorometano (40 ml) e clorocromato de piridínio (1,18 g, 5,48 mmol) foi adicionado em porções. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas, filtrada através da almofada de Celite e o Celite foi lavado com diclorometano (20 ml). O filtrado combinado foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica usando-se acetato de etila/n-heptano (60/40) como uma fase móvel para produzir o composto do título como um óleo incolor (0,76 g, 89 %)

[00488] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,42 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,77 (dt, 2H), 2,23-2,50 (m, 6H), 4,48 (br-s, 1H)

Etapa G

[00489] O composto do título do Exemplo Preparativo 23 Etapa A (0,63 g, 3,35 mmol) foi dissolvido em etanol (20 ml) e o composto do título da Etapa F acima (0,76 g, 3,35 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora para tornar-se uma solução clara. O solvente foi removido para produzir o composto do título como um óleo amarelo escuro (1,33 g, quant.).

[00490] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,40 (s, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,52-1,67 (m, 3H), 2,15-2,23 (m, 2H), 2,40-2,50 (m, 3H), 4,45 (br-s, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,85 (br-s, 1H)

Etapa H

[00491] O composto do título da Etapa G acima (0,7 g, 1,76 mmol) foi dissolvido em dietileno glicol (10 ml) e aquecido a 245°C por 60 minutos usando-se um iniciador de micro-ondas Biotage (pressão: 10-11 bar). A mistura de reação foi diluída com água (15 ml) e diclorometano (40 ml). A fase orgânica foi separada, secada em Na_2SO_4, filtrada e os solventes foram removidos para produzir o composto do título bruto como um óleo escuro. Este procedimento foi repetido um mais vezes e o material bruto combinado foi diretamente usado para a próxima etapa.

Etapa I

[00492] O composto do título bruto da Etapa H acima foi dissolvido em tetraidrofurano (45 ml) e tratado com trietilamina (1,7 ml) e bicarbonato de di-terc-butila (2 g, 9,3 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica usando-se a sistema de purificação Biotage Isolera One utilizando um gradiente de acetato de etila/n-heptano (5/95 -> 30/70) para produzir 3 frações diferentes.

Fração I: derivado de Bis-Boc; óleo amarelo (0,15 g, 9 %)

[00493] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,39 (s, 9H), 1,45 (s, 3H), 1,64 (s, 9H), 1,70-1,75 (m, 1H), 2,41-2,46 (m, 1H), 2,70 (d, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,88-3,05 (m, 2H), 4,45 (br-s, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,48 (d, 1H)

Fração II: composto do título recuperado da Etapa G; óleo amarelo (0,13 g, 9 %)

Fração III: composto do título de Mono-Boc; sólido branco (0,26 g, 19 %)

[00494] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,45 (s, 9H), 1,54 (s, 3H), 1,76-1,83 (m, 1H), 2,60-2,65 (m, 1H), 2,80-2,90 (m, 4H), 4,55 (s, 1H), 7,18

(d, 1H), 7,59 (d, 1H), 9,75 (br-s, 1H)

Etapa J

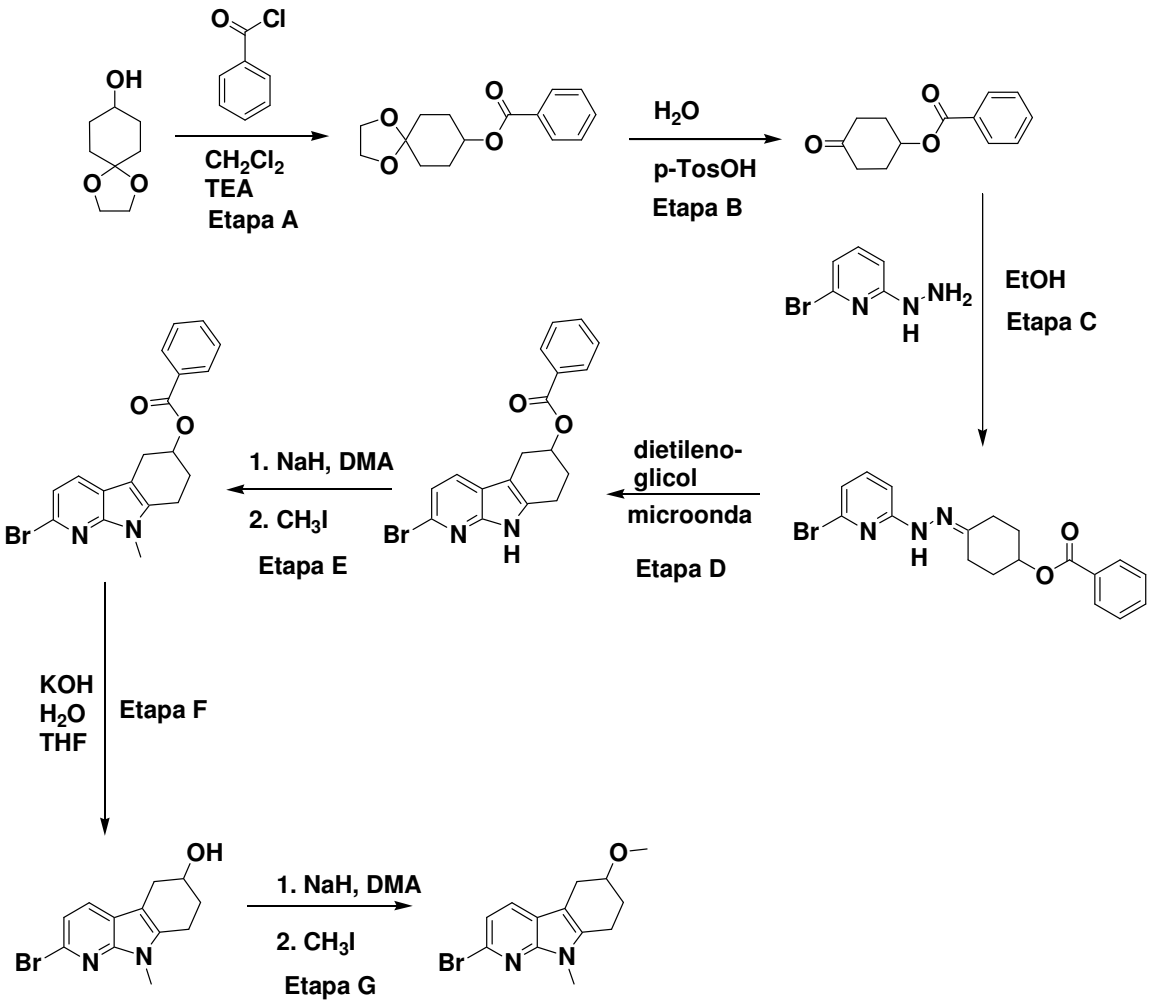
[00495] O derivado de bis-Boc da Etapa I acima (0,15 g, 0,32 mmol) foi dissolvido em tetraidrofurano (2,6 ml) e metanol (2,6 ml). Após a adição de 1 M da solução de hidróxido de sódio aquoso (2,6 ml, 2,6 mmol), a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e os solventes foram evaporados. O resíduo foi tratado com água (20 ml), o precipitado foi coletado por filtração, lavado com água (5 ml) e secado em ar para produzir o composto do título de mono-Boc da Etapa I como um sólido branco (0,09 g, 76 %).

Etapa K

[00496] O composto do título de mono-Boc da Etapa I acima (0,35 g, 0,94 mmol) foi dissolvido em *N,N'*-dimetilacetamida (5 ml) e a mistura foi esfriada a 0°C. A 0°C hidreto de sódio (0,068 g, 2,8 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada a 0°C por 90 minutos. Então iodeto de metila (0,27 ml, 4,45 mmol) foi adicionado a 0°C, o banho gelado foi removido e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (50 ml) e água (20 ml). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (20 ml). A fase orgânica combinada foi secada em Na_2SO_4, filtrada e os solventes foram removidos. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica usando-se um sistema Biotage Isolera One utilizando um gradiente de acetato de etila/n-heptano (5/95 -> 30/70) para produzir o composto do título como um sólido branco (0,31 g, 81 %).

[00497] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,49 (s, 3H), 1,86-1,94 (m, 1H), 2,68-2-74 (m, 3H), 2,72 (s, 3H), 3,07-3,18 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 7,15 (d, 1H), 7,57 (d, 1H)

Exemplo Preparativo 34



Etapa A

[00498] O composto do título do Exemplo Preparativo 28 Etapa A (12 g, 75,9 mmol) foi dissolvido em diclorometano (240 ml) e trietilamina (14,5 ml) foi adicionado. Após adição de cloreto de benzoila (12,7 g, 91,2 mmol), a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi diluída com diclorometano (100 ml) e lavada com água (80 ml) e uma solução de ácido cítrico aquoso de 10 % (2 x 80 ml). A fase orgânica foi separada, secada em Na_2SO_4, filtrada e os solventes foram evaporados sob pressão reduzida para produzir o composto do título bruto como um óleo.

Etapa B

[00499] O composto do título bruto da Etapa A acima foi dissolvido em tetraidrofurano (85 ml) e água (250 ml). Então ácido p-tolueno sulfônico (1 g, 5,8 mmol) foi adicionado e a mistura foi aquecida a ~115°C em um

banho de areia por 4 horas. A mistura foi esfriada em temperatura ambiente, diluída com acetato de etila (250 ml) e a fase orgânica foi separada. A fase orgânica foi secada em Na_2SO_4, filtrada e os solventes foram removidos. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica usando-se acetato de etila/n-heptano (20/80) como uma fase móvel para produzir o composto do título como um sólido branco (10,7 g, 64 % para 2 etapas).

[00500] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 2,27-2,45 (m, 4H), 2,52-2,61 (m, 2H), 2,74-2,84 (m, 2H), 5,55-5,60 (m, 1H), 7,60 (t, 2H), 7,73 (t, 1H), 8,21 (d, 2H)

Etapa C

[00501] O composto do título do Exemplo Preparativo 23 Etapa A (3,69 g, 19,6 mmol) foi dissolvido em etanol (85 ml) e o composto do título da Etapa B acima (4,28 g, 19,6 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e os solventes foram removidos sob pressão reduzida para produzir o composto do título como uma espuma amarela (7,6 g, quant.).

[00502] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 2,12-2,26 (M, 4H), 2,53-2,61 (m 2H), 2,68-2,84 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,57-7,62 (m 2H), 7,71 (t, 1H), 8,17-8,22 (m, 2H)

Etapa D

[00503] O composto do título da Etapa C acima (0,95 g, 2,45 mmol) foi dissolvido em dietileno glicol (9,5 ml) e aquecido a 245°C por 35 minutos usando-se um iniciador de micro-ondas Biotage. A mistura de reação foi diluída com água (25 ml) e acetato de etila (100 ml). A fase orgânica foi separada, lavada com salmoura (25 ml), secada em Na_2SO_4, filtrada e os solventes foram removidos. Este procedimento foi repetido sete vezes mais e o material bruto combinado foi purificado por cromatografia em sílica usando-se diclorometano/acetona (98/2) como uma fase móvel para produzir o composto do título como um sólido branco (3,4 g, 46 %).

[00504] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 2,23-2,38 (m 2H), 2,95-3,27 (m, 4H), 5,60 (5,57-5,61 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,44-7,47 (m, 2H), 7,58 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,06 (d, 2H), 9,88 (br-s, 1H)

Etapa E

[00505] O composto do título da Etapa D acima (3,4 g, 9,19 mmol) foi dissolvido em *N*,*N*'-dimetilacetamida (40 ml) e a solução foi esfriada a 0 °C. Um hidreto de sódio 0°C (0,29 g, 11,95 mmol) foi adicionado em porções. A mistura foi agitada a 0°C por 1 hora e iodeto de metila (1,19 ml, 19,14 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada a 0°C por 5 minutos então em temperatura ambiente por 16 horas. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (250 ml), 10 % de solução aquosa de ácido cítrico (80 ml) e salmoura (50 ml). A fase orgânica foi separada, lavada com salmoura (50 ml), secada em Na_2SO_4, filtrada e os solventes foram removidos. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica usando-se um sistema de purificação Biotage Isolera One utilizando um gradiente de acetato de etila/n-heptano (5/95 -> 30/70) para produzir o composto do título como um sólido branco (2,42 g, 68 %).

[00506] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 2,25-2,34 (m, 2H), 2,85-3,00 (m, 3H), 3,18 (dd, 1H), 3,75 (s, 3H), 5,52-5,57 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,53-7,57 (m, 2H), 8,00-8,04 (m, 2H)

Etapa F

[00507] O composto do título da Etapa E acima (0,33 g, 0,86 mmol) foi dissolvido em tetraidrofurano (8 ml) e água (8 ml). Após adição de hidróxido de potássio (0,75 g, 13,4 mmol), a mistura foi aquecida a 140°C por 30 minutos usando-se um iniciador de micro-ondas Biotage. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (30 ml) e água (10 ml). A fase orgânica foi separada, lavada com salmoura (10 ml), secada em Na_2SO_4, filtrada e os solventes foram removidos. Este procedimento foi repetido seis mais vezes para produzir o composto do título como um sólido branco (1,74 g, 98 %).

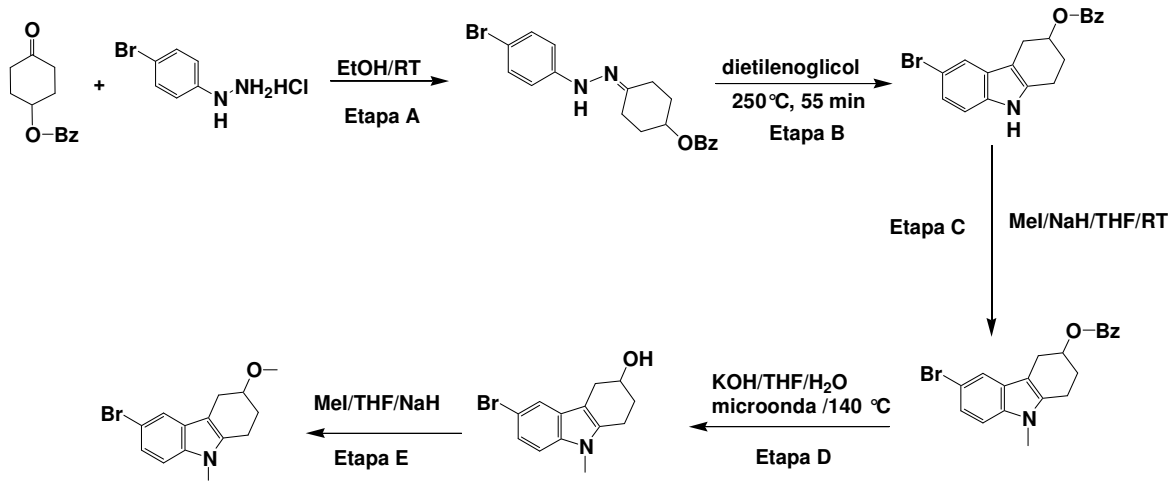
[00508] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 2,00-2,16 (m, 2H), 2,68 (dd, 1H), 2,75-2,80 (m, 1H), 2,88-2,93 (m, 1H), 3,06 (dd, 1H), 3,71 (s, 3H), 4,25-4,30 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,56 (d, 1H)

Etapa G

[00509] O composto do título da Etapa F acima (0,2 g, 0,71 mmol) foi dissolvido em *N*,*N*'-dimetilacetamida (3 ml) e a solução foi esfriada a 0 °C. Um hidreto de sódio 0°C (0,023 g, 0,92 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada a 0°C por 1 hora e iodeto de metila (0,09 ml, 1,47 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (30 ml), 10 % de solução aquosa de ácido cítrico (8 ml) e salmoura (5 ml). A fase orgânica foi separada, lavada com salmoura (5 ml), secada em Na_2SO_4, filtrada e os solventes foram removidos. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica usando-se um sistema de purificação Biotage Isolera One utilizando um gradiente de acetato de etila/n-heptano (5/95 -> 40/60 ->100/0) para produzir o composto do título como um óleo laranja claro que torna-se um sólido por repouso em temperatura ambiente (0,13 g, 63 %).

[00510] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 2,05-2,19 (m, 2H), 2,70-2,78 (m, 2H), 2,86-2,93 (m, 1H), 3,30 (dd, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,75-3,78 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,56 (d, 1H)

Exemplo Preparativo 35



Etapa A

[00511] A uma solução de 4-bromofenil hidrazina comercialmente disponível (2,6 g, 11,6 mmol) em etanol (50 ml) foi adicionado ao derivado de cetona (2,54 g, 11,6 mmol). A mistura de reação foi agitada por 2 horas em temperatura ambiente. O solvente foi removido para dar o composto do título como um sólido (4,5g, quantitativo). O composto foi usado na próxima etapa sem qualquer purificação.

Etapa B

[00512] Uma solução do composto do título da etapa acima (4,4 g, 11,3 mmol) em dietilenoglicol (45 ml) foi selado nos três tubos de vidro que podem ser submetidos a micro-ondas diferentes (20 ml). Então, os tubos de reação foram aquecidos a 250°C usando-se uma micro-onda por 55 minutos. A mistura de reação combinada foi coletada e foi dissolvida em DCM (200 ml) e lavada com água e salmoura. A fase orgânica foi secada em Na_2SO_4 e o solvente foi removido sob pressão reduzida para dar o produto bruto, que foi purificado em uma coluna de gel de sílica (acetato de etila/n-heptano 20 %-30 %) para dar o composto do título (1,77 g, 42 %).

[00513] ^{1}H RMN (400 M Hz, DMSO-d_6) δ = 7,95 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,46 (s, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,13 (dd, 1H), 2,98 – 2,78 (m, 1H), 2,51 (s, 2H), 2,18 (d, 1H).

Etapa C

[00514] A uma solução agitada do composto da etapa B acima (200 mg, 0,54 mmol) em THF (50 ml) foi adicionado NaH (25 mg, 1,0 mmol). A suspensão foi agitada por 10 minutos. Então a solução de iodeto de metila (75 mg, 0,5 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada por 1 hora. A mistura de reação foi extinta com água e extraída com acetato de etila (100 ml). A fase orgânica foi lavada com salmoura e secada em Na_2SO_4. O solvente foi removido e o material bruto foi purificado em uma coluna de gel de sílica (eluente: 10:90 EtOAc: heptano) para dar o composto do título (200 mg, 96 %).

[00515] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 8,10 – 8,00 (m, 2H), 7,59-7,55 (m, 2H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,26-7,28 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 5,59 – 5,56 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,21 (dd, 1H), 3,01 – 2,92 (m, 3H), 2,33 – 2,27 (m, 2H).

Etapa D

[00516] A uma solução do composto da Etapa C (200 mg, 0,52 mmol) em THF:H_2O (1:1, 8 ml) foi adicionado KOH (450 mg, 7,8 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 140°C usando-se uma micro-onda por 30 minutos. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila (150 ml) e lavada com água e salmoura e secada em Na_2SO_4. O solvente foi evaporado e o material bruto foi purificado em uma coluna de gel de sílica (eluente: 10:90 EtOAc:heptano) para dar o composto do título (137 mg, 69 %).

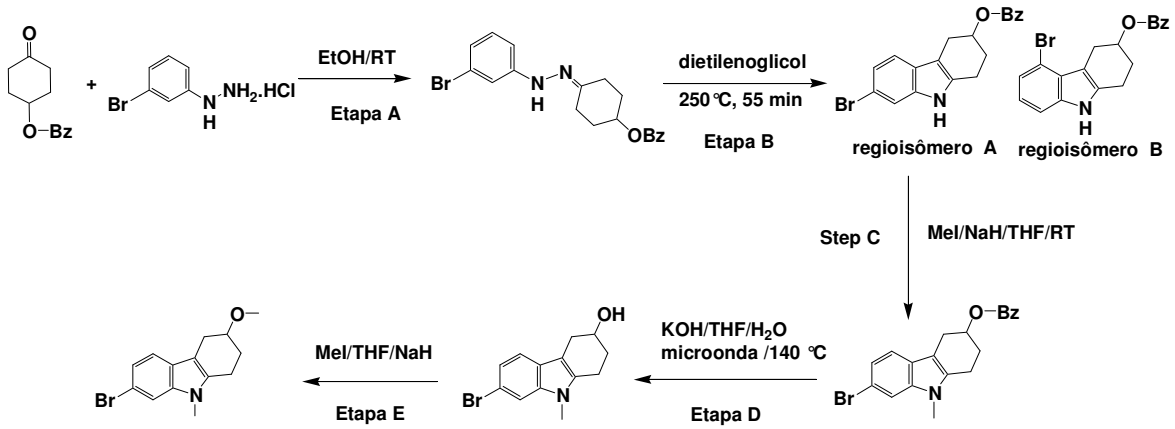
[00517] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 7,56 (d,1H), 7,23 (dd 1H), 7,10 (d,1H), 4,48 – 4,07 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,05 (dd,1H), 2,89 (dt,1H), 2,83 – 2,61 (m, 3H), 2,20 – 1,96 (m, 2H).

Etapa E

[00518] A uma solução do composto a partir da etapa D acima (130 mg, 0,46 mmol) em THF (10 ml) foi adicionado NaH (22 mg, 0,92 mmol). A suspensão foi agitada por 10 minutos em temperatura ambiente. Então a solução de iodeto de metila (129 mg, 0,92 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada por 1 hora. Então a mistura de reação foi extinta cuidadosamente com água e extraída com acetato de etila (150 ml). A fase orgânica foi lavada com salmoura e secada em Na_2SO_4. O solvente foi removido e purificado em uma coluna de gel de sílica (eluente: 10:90 EtOAc: heptano) para dar o composto do título (115 mg, 85,8 %).

[00519] ^{1}H RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) δ 7,57 (d,1H), 7,21 (dd, 1H), 7,09 (d,1H), 3,87 – 3,72 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,03 (dd,1H), 2,90-2,83 (m, 1H), 2,77-2,68 (m, 2H), 2,19-2,12 (m, 1H), 2,19 – 1,98 (m, 1H).

Exemplo Preparativo 36



Etapa A

[00520] A uma solução de 3-bromofenil hidrazina comercialmente disponível (2 g, 9,1 mmol) em etanol (50 ml) foi adicionado derivado de cetona (2 g, 9,1 mmol). A mistura de reação foi agitada por 2 horas em temperatura ambiente. O solvente foi removido para dar o composto do título como um sólido (3,52 g, quantitativo). O produto foi usado na próxima etapa sem qualquer purificação adicional.

Etapa B

[00521] Uma solução do composto do título (3,5g, 9,1 mmol) em dietilenoglicol (12 ml) foi selado em um tubo de vidro micro-ondulável (20 ml). Então, a mistura de reação foi aquecida a 245°C usando-se uma micro-onda por 50 minutos. A mistura de reação foi dissolvida em acetato de etila (250 ml) e lavada com água e salmoura. A fase orgânica foi secada em Na_2SO_4 e o solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado em uma coluna de gel de sílica (acetato de etila/n-heptano 10 %-40 %) para dar dois regioisômeros (1,17, 32 %).

[00522] Regioisômero A (7-bromo-2,3,4,9-tetraidro-1H-carbazol-3-il benzoato) (670 mg)

[00523] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 8,05 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,47 – 7,42 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 5,62-5,59 (m, 1H), 3,22 (dd, 1H), 3,10 – 2,76 (m, 3H), 2,56 – 2,07 (m, 2H).

[00524] Regioisômero B (5-bromo-2,3,4,9-tetraidro-1H-carbazol-3-il benzoato) (500 mg)

[00525] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 8,08 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,24 (t, 1H), 6,97 (t, 1H), 5,61 (m, 1H), 3,65 (dd,1H), 3,38 (dd, 1H), 3,17 – 2,66 (m, 2H), 2,45 – 2,07 (m, 2H).

Etapa C

[00526] A uma solução agitada do regioisômero do composto A da Etapa 2 (450 mg, 1,2 mmol) em THF (15 ml) foi adicionado NaH (58 mg, 2,4 mmol). A suspensão foi agitada por 10 minutos. Então a solução de iodeto de metila (338 mg, 2,4 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada por 2 horas. A mistura de reação foi extinta com água e extraída com acetato de etila (200 ml). A fase orgânica foi lavada com salmoura e secada em Na_2SO_4. O solvente foi removido e o material bruto foi purificado em uma coluna de gel de sílica (acetato de etila/n-heptano 10 %-30 %) para dar o composto do título (357 mg, 77,6 %).

[00527] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 8,06-8,03 (m, 1H), 7,62 – 7,52 (m, 1H), 7,49 – 7,39 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 5,76 – 5,41 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,23 (dd, 1H), 3,13 – 2,73 (m, 3H), 2,56 – 2,11 (m, 2H).

Etapa D

[00528] A uma solução do composto da Etapa 3 (357 mg, 0,92 mmol) em THF:H_2O (1:1, 8 ml) foi adicionado KOH (450 mg, 7,8 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 140°C usando-se uma micro-onda por 30 minutos. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila (150 ml) e lavada com água e salmoura e secada em Na_2SO_4. O solvente foi evaporado e o material bruto foi purificado em uma coluna de gel de sílica (acetato de etila/n-heptano 10 %-40 %) para dar o composto do título (160 mg, 62 %).

[00529] ^{1}H RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) δ = 7,42 (d,1H), 7,32 (d,1H), 7,19 (dd, 1H), 4,38 – 4,21 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,09 (dd, 1H), 2,82 – 2,70

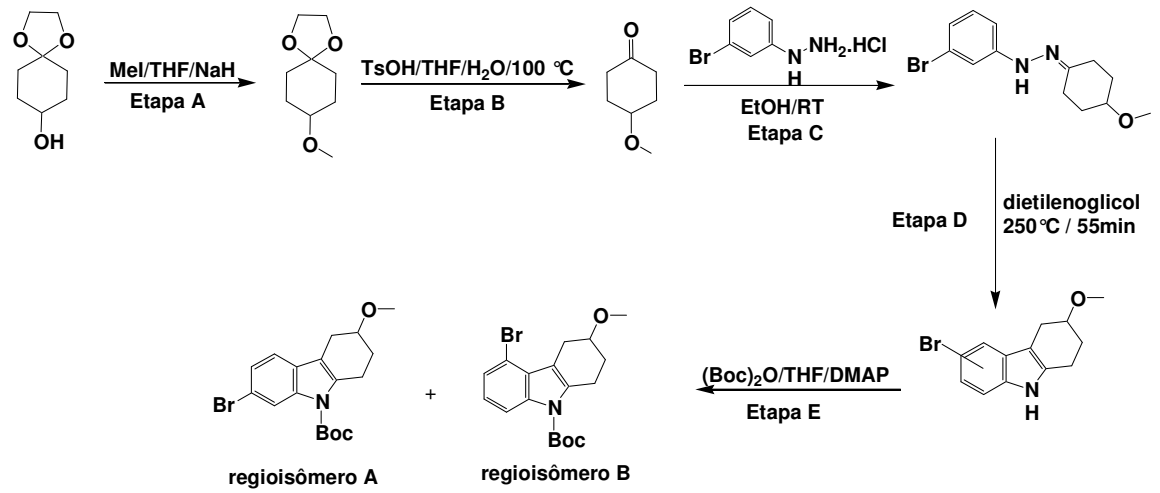
(m, 3H), 2,16 – 1,96 (m, 2H).

Etapa E

[00530] A uma solução do composto da Etapa 4 (160 mg, 0,57 mmol) em THF (5 ml) foi adicionado NaH (122 mg, 5,0 mmol). A suspensão foi agitada por 10 minutos em temperatura ambiente. Então a solução de iodeto de metila (400 mg, 2,83 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada por 4 horas. Então, a mistura de reação foi extinta cuidadosamente com água e extraída com acetato de etila (150 ml). A fase orgânica foi lavada com salmoura e secada em Na_2SO_4. O solvente foi removido e purificado em uma coluna de gel de sílica (acetato/n-heptano 10 %-40 %) para dar o composto do título (120 mg, 71,8 %).

[00531] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 7,40 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 3,84 – 3,71 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,08 (dd, 1H), 2,87 (dt, 1H), 2,74-2,70 (m 2H), 2,20 – 2,03 (m, 2H).

Exemplo Preparativo 37



Etapa A

[00532] A uma solução do composto do título (5g, 31,6 mmol) em THF (100 ml) foi adicionado NaH (1,2 g, 50 mmol). A suspensão foi agitada por 10 minutos em temperatura ambiente. A solução de iodeto de metila (5,5 g, 39 mmol) foi adicionado lentamente e a mistura de reação foi agitada por 3 horas. Então, a mistura de reação foi extinta com água cuidadosamente, e a

mistura de reação foi concentrada. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (200 ml) e lavada com água e salmoura e secada em Na_2SO_4. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica usando-se um sistema de purificação Biotage Isolera One utilizando um Gradiente de EtOAc/n-heptano (15/85 -> 50/50) para produzir o composto do título (4,3g, 80 %).

[00533] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) δ: 3,95 (s, 3H), 3,35-3,29 (m, 5H), 1,87-1,80 (m, 4H), 1,75-1,68 (m, 2H), 1,60-1,52 (m, 2H).

Etapa B

[00534] A uma solução do composto do título (6,4 g, 37,2 mmol) em THF: H_2O (1:1; 50 ml) foi adicionado ácido p-tolueno sulfônico (640 mg, 3,86 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 100°C durante a noite. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila (200 ml). A fase orgânica foi lavada com água, salmoura e secada em Na_2SO_4. O solvente foi removido sob pressão reduzido e o resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica usando-se um sistema de purificação Biotage Isolera One utilizando um Gradiente de EtOAc/n-heptano (20/80 -> 50/50) para produzir o composto do título (4,2g, 89 %).

[00535] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) δ: 3,64-3,62 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,62-2,54 (m, 2H), 2,31-2,26 (m, 2H), 2,14-2,06 (m, 2H), 1,99-1,92 (m, 2H).

Etapa C

[00536] A uma solução de 4-metoxicicloexanona (1,4 g, 10,8 mmol) da Etapa B foi adicionado cloridreto de (3-bromofenil)hidrazina (2,4 g, 10,8 mmol) em etanol (50 ml). Então a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas. Então o solvente foi removido sob pressão reduzida para dar o composto do título (3,1 g, quantitativo). O produto foi usado na próxima etapa sem qualquer purificação.

Etapa D

[00537] Uma solução do composto do título da Etapa D (3,1 g, 10,4 mmol) em dietilenoglicol (12 ml) foi selado no tubo de vidro micro-ondulável (20 ml). Então, a mistura de reação foi aquecida a 250°C usando-se uma micro-onda por 50 minutos. A mistura de reação foi dissolvida em acetato de etila (250 ml) e lavada com água e salmoura. A fase orgânica foi secada em Na_2SO_4 e o solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado em uma coluna de gel de sílica usando-se um sistema de purificação Biotage Isolera One utilizando um Gradiente de EtOAc/n-heptano (20/80 -> 30/70) para produzir uma mistura de dois regioisômeros (1,6 g, 53 %).

Etapa E

[00538] A uma solução do composto do título do acima etapa D (1,4 g, 4,99 mmol) em THF (30 ml) foi adicionado dicarbonato de di-terc-butila (1,3 g, 5,9 mmol) e uma quantidade catalítica de dimetilamino piridina (5 mg). Então, a mistura de reação foi agitada por 1 hora. O solvente foi removido, o produto bruto foi purificado em uma coluna de gel de sílica usando-se um sistema de purificação Biotage Isolera One utilizando um Gradiente de EtOAc/n-heptano (5/95 -> 25/75) para produzir os dois regioisômeros. O composto eluindo mais rápido foi regioisômero A (700 mg, 37 %) e o composto eluindo-se lentamente foi regioisômero B (1,1 g 58 %).

[00539] Regioisômero A: 5-bromo-3-metóxi-3,4-diidro-1H-carbazol-9(2H)-carboxilato de terc-butila:

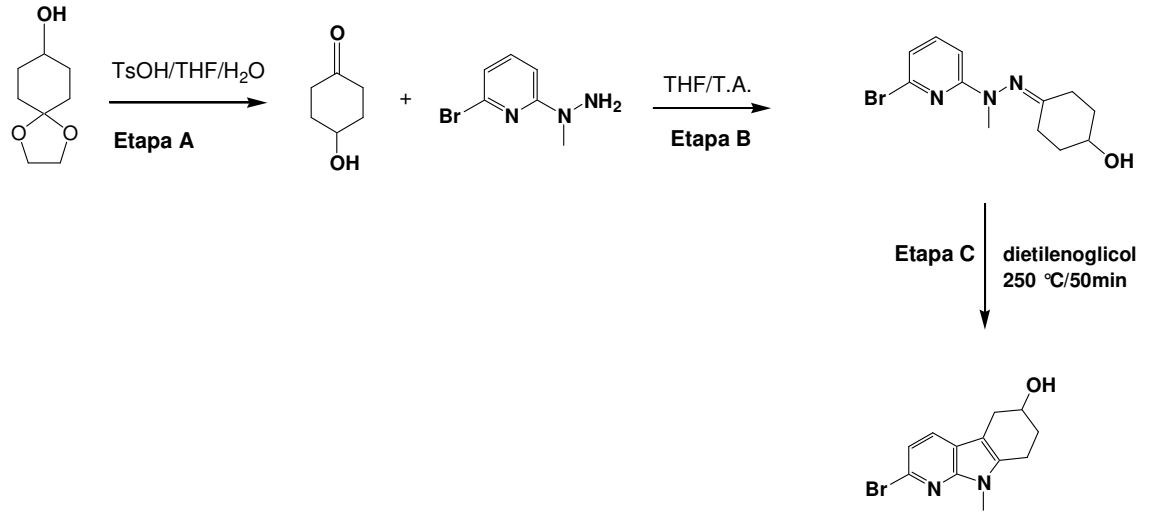
[00540] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$)δ: 8,15 (d,1H), 7,34 (d, 1H), 7,06 (t,1H), 3,77-3,71 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,47-3,42 (m, 1H), 3,18-3,11 (m, 2H), 3,05-2,97 (m, 1H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,67 (s, 9H).

[00541] Regioisômero B: 7-bromo-3-metóxi-3,4-diidro-1H-carbazol-9(2H)-carboxilato de terc-butila:

[00542] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) δ = 8,35 (d,1H), 7,34 (dd,1H), 7,23 (d,1H), 3,78-3,73 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,19-3,12 (m, 1H) 3,00-2,95 (m,

2H), 2,69-2,63 (m, 1H), 2,15-2,09 (m,1H), 2,05-1,96 (m, 1H) 1,68 (s, 9H).

Exemplo Preparativo 38



Etapa A

[00543] Uma solução do composto do título (11 g, 70 mmol) em THF:H_2O (100 ml, 1:1) foi aquecida a 110°C durante a noite. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila (250 ml). A fase orgânica foi lavada com água e salmoura e secada em Na_2SO_4. O solvente foi removido sob pressão reduzida para dar o composto do título (5,2 g, 65 %).

Etapa B

[00544] A uma solução de 2-bromo-6-(1-metilidrazinil)piridina (5,2 g, 25,7 mmol) em THF (50 ml) foi adicionado 4-hidroxicicloexanona (3,1 g, 27,1 mmol). A mistura de reação foi agitada por 1 hora. O solvente foi removido sob pressão reduzida para dar um composto oleoso (7,6 g, quantitativo). O composto foi usado na próxima etapa sem qualquer purificação.

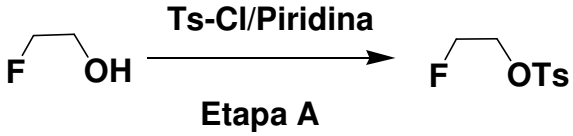
Etapa C

[00545] Uma solução do composto do título da Etapa B (7,65 g, 25,7 mmol) em dietilenoglicol (45 ml) foi selado nos tubos de vidro que podem ser submetidos a micro-ondas (20 ml). Os tubos de reação foram aquecidos a 250°C usando-se uma micro-onda por 55 minutos. A reação foi realizada em 3 bateladas. A mistura de reação combinada foi coletada e foi dissolvida em

acetato de etila (250 ml) e lavada com água e salmoura. A fase orgânica foi secada em Na_2SO_4 e o solvente foi removido sob pressão reduzida para dar produto bruto, que foi purificado em uma coluna de gel de sílica (acetato de etila/n-heptano 20 %-40 %) para dar o composto do título (3,6, 50 %).

[00546] ^{1}H- RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) δ 7,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,29-4,28 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,08 (dd, *J* = 15,4, 4,2 Hz, 1H), 2,93-2,85 (m, 1H), 2,80-2,66 (m, 2H), 2,17 – 1,99 (m, 3H).

[00547] Exemplo Preparativo 39

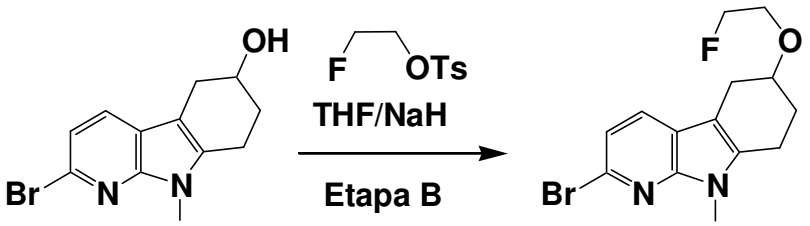


Etapa A

[00548] A uma solução de 2-fluoroetanol (0,32 ml, 5 mmol) na mistura de piridina e tolueno (5 ml, 1:1) foi adicionada cloreto de p-toluenossulfonila a 0°C. A mistura de reação foi agitada durante a noite. A mistura de reação foi dissolvida em EtOAc (150 ml) e lavada com água e salmoura e secada em Na_2SO_4. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado em uma coluna de gel de sílica usando-se sistema de purificação Biotage Isolera One utilizando EtOAc/n-heptano (5/95 = >30/70) para dar o composto do título como um líquido incolor (1,54 g, 67 %).

[00549] ^{1}H RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) δ = 7,85 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 4,65 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 2,48 (s, 3H).

Exemplo Preparativo 40



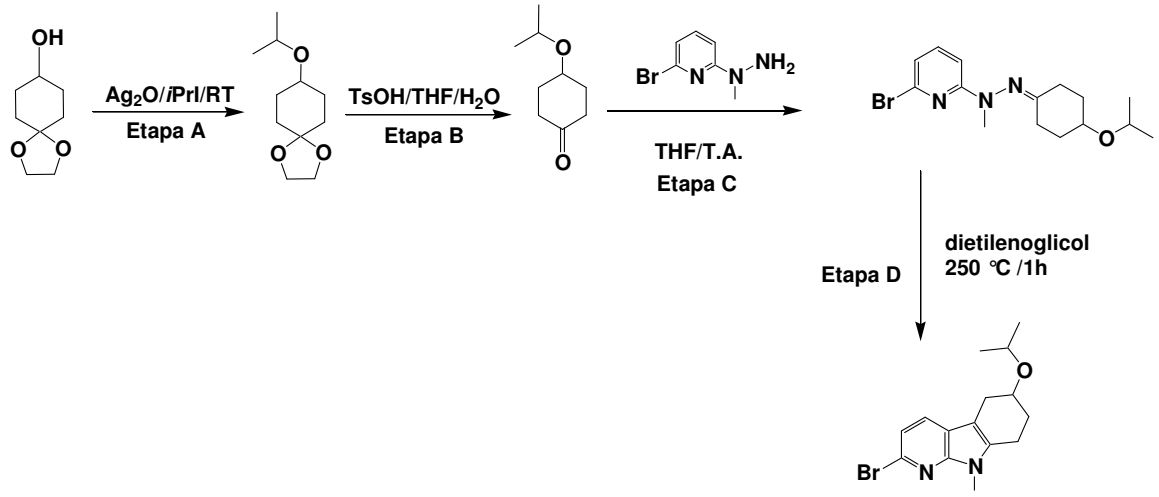
Etapa A

[00550] A uma solução do composto do título do Exemplo Preparativo 38 etapa C (150 mg, 0,53 mmol) em THF (15 ml) foi adicionado NaH (25 mg,

1,06 mmol) e a suspensão foi agitada por 5 minutos. Então, a solução do composto (116 mg, 0,53 mmol) da Etapa A foi adicionada. A mistura de reação foi aquecida a 100°C durante a noite. A mistura de reação foi dissolvida em EtOAc (100 ml), e lavada com água e salmoura e secada em Na_2SO_4. O produto foi purificado em uma coluna de gel de sílica usando-se sistema de purificação Biotage Isolera One utilizando um Gradiente de EtOAc/n-heptano (10/90 = > 20/80) para produzir o composto do título (78 mg, 45 %).

[00551] ^{1}H RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) δ 7,57 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 4,72 – 4,61 (m, 1H), 4,67 (t, 1H), 4,55 (t, 1H), 3,97 – 3,91 (m, 1H), 3,90 (t, 1H), 3,83 (t, H) 3,71 (s, 3H), 3,07 (dd, 1H), 2,93-2,88 (m, 1H), 2,80 – 2,72 (m, 2H), 2,22 – 2,20 (m, 1H), 2,14-2,05 (m, 1H).

Exemplo Preparativo 41



Etapa A

[00552] A uma solução do composto do título (5,6 g, 35,4 mmol) em 2-iodopropano (28 ml) foi adicionado Ag_2O (16g, 69,2 mmol) e a mistura de reação foi agitada por 4 dias. Então a mistura de reação foi diluída com éter dietílico e filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado em uma coluna de gel de sílica usando-se sistema de purificação Biotage Isolera One utilizando um Gradiente de EtOAc/n-heptano (5/95 = > 20/80) para produzir o composto do título (2,6 g, 57 % com

base na recuperação do material de partida).

[00553] ^{1}H RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) δ 3,95 (s, 4H), 3,80 – 3,59 (m, 1H), 3,48 (s, 1H), 1,81 (d, 4H), 1,76 – 1,61 (m, 3H), 1,56 (d, 2H), 1,15 (d,6H).

Etapa B

[00554] A uma solução do composto do título da Etapa A (3 g, 15,0 mmol) em THF: H_2O (20 ml, 1:1) foi adicionado ácido p-toluenossulfônico (0,5 g, 3 mmol) e a mistura de reação foi aquecida a 100°C durante a noite. A mistura de reação foi extraída com EtOAc (200 ml). A fase orgânica foi lavada com água e salmoura e secada em Na_2SO_4. O solvente foi removido e o produto bruto foi purificado em uma coluna de gel de sílica usando-se sistema de purificação Biotage Isolera One utilizando um Gradiente de EtOAc/n-heptano (20/80 = > 50/50) para produzir o composto do título (2,1 g, 91 %).

[00555] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) δ 3,78 (d, 1H), 2,61 (s, 1H), 2,29 (s, 1H), 2,18 – 1,80 (m, 2H), 1,35 – 1,07 (m, 4H).

Etapa C

[00556] A uma solução de comercialmente disponível 2-bromo-6-(1-metilidrazinil)piridina (620, 3,06 mmol) em THF (5 ml) foi adicionado derivado de cetona da Etapa B (0,62g, 3,06 mmol). A mistura de reação foi agitada por 2 horas em temperatura ambiente. O solvente foi removido para dar o composto do título como um material oleoso (1 g, quantitativo). O produto foi usado na próxima etapa sem qualquer purificação adicional

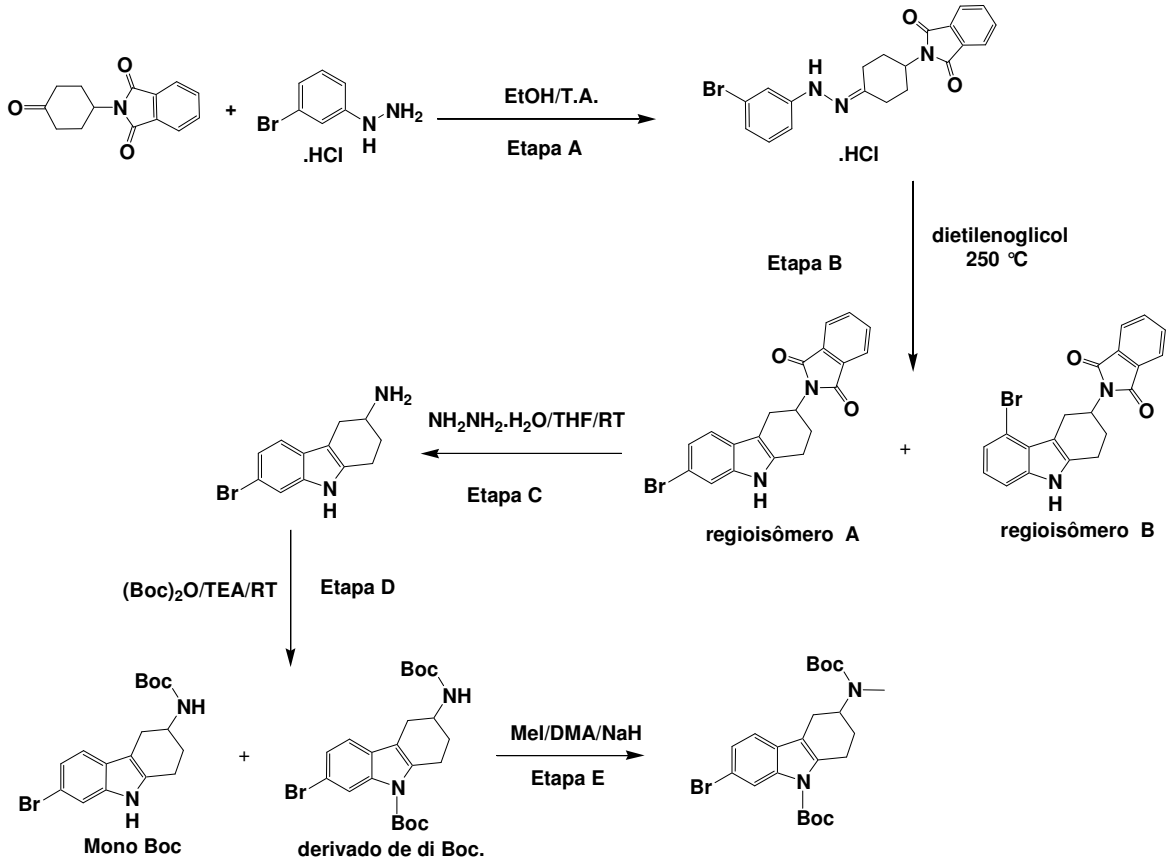
Etapa D

[00557] Uma solução do composto do título da Etapa C (1 g, 3,9 mmol) em dietilenoglicol (12 ml) foi selado em um tubo de vidro micro-ondulável (20 ml). Então, a mistura de reação foi aquecida a 245°C usando-se uma micro-onda por 50 minutos. A mistura de reação foi dissolvida em acetato de etila (250 ml) e lavada com água e salmoura. A fase orgânica foi

secada em Na_2SO_4 e o solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado em uma coluna de gel de sílica usando-se sistema de purificação Biotage Isolera One utilizando um Gradiente de EtOAc/n-heptano (10/90 = > 50/50) para produzir o composto do título (258 mg, 26 %).

[00558] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) δ 7,57 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 3,99 – 3,79 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,11 – 2,98 (m, 1H), 2,90 (dt, 1H), 2,79 – 2,72 (m, 1H), 2,69 – 2,62 (m,1H), 2,20 – 2,11 (m,1H), 2,08 – 1,93 (m,1H), 1,23 (d,3H), 1,22 (d,3H).

Exemplo Preparativo 42



[00559] Etapa A

[00560] A uma solução de comercialmente disponível 3-bromofenil hidrazina (2,74g, 12,2 mmol) em etanol (100 ml) foi adicionado derivado de cetona (3g, 12,2 mmol) em etanol (50 ml). A mistura de reação foi agitada por 5 horas em temperatura ambiente. O solvente foi removido para dar o composto do título como um sólido (5g, quantitativo). O produto foi usado na próxima etapa sem qualquer purificação.

Etapa B

[00561] Uma solução do composto do título da Etapa A (5 g, 12,1 mmol) em dietilenoglicol (12 ml) foi selado no tubo de vidro micro-ondulável (20 ml). Então, a mistura de reação foi aquecida a 245°C usando-se micro-ondas por 50 minutos. A reação foi realizada em 3 bateladas. A mistura de reação combinada foi dissolvida em acetato de etila (250 ml) e lavada com água e salmoura. A fase orgânica foi secada em Na_2SO_4 e o solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado em uma coluna de gel de sílica usando-se sistema de purificação Biotage Isolera One utilizando um Gradiente de EtOAc/n-heptano (10/90 = > 55/45) para produzir o composto do títulos as dois regioisômeros (3,3 g, 70 %).

[00562] Regioisômero A (1,9 g) (2-(7-bromo-2,3,4,9-tetraidro-1H-carbazol-3-il)isoindolina-1,3-diona)

[00563] ^{1}H RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) δ 7,89 (m, 2H), 7,82 – 7,65 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,2-7,26 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 4,71-4,66 (m, 1H), 3,52-3,46 (m, 1H), 3,00 – 2,91 (m, 4H), 2,11 – 2,07 (m, 1H).

[00564] Regioisômero B (1,4 g) (2-(5-bromo-2,3,4,9-tetraidro-1H-carbazol-3-il)isoindolina-1,3-diona)

[00565] ^{1}H RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) δ 7,82 (dd, 2H), 7,70 (dd, 2H), 7,18 (d,1H), 7,10 (d, 1H), 6,86 (t, 1H), 4,57 (m, 1H), 3,63 – 3,57 (m, 1H), 3,53 – 3,25 (m, 1H), 3,08 – 2,69 (m, 3H), 1,99 (d, 1H).

Etapa C

[00566] A uma solução agitada do composto regioisômero A a partir da etapa acima B (980 mg, 2,48 mmol) em THF (25 ml) foi adicionado NH_2NH_2 (2 ml). A mistura de reação foi agitada por 2 dias. O sólido foi retirado por filtração. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o produto bruto foi dissolvido em DCM (200 ml). A fase orgânica foi lavada com água e salmoura e secada em Na_2SO_4. O solvente foi removido sob pressão reduzida, o produto bruto foi usado na próxima etapa sem qualquer

purificação adicional.

Etapa D

[00567] Ao produto bruto a partir da etapa acima (1,1 g) em THF (25 ml) foi adicionado $(Boc)_2O$ (4,5 g, 20,6 mmol) e trietilamina (2,5 ml). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido e o produto bruto foi purificado em uma coluna de gel de sílica usando-se sistema de purificação Biotage Isolera One utilizando um Gradiente de EtOAc/n-heptano (20/80 = > 50/50) para produzir composto de eluição rápida como di-Boc-(650 mg) e composto de eluição lenta como composto protegido por mono-Boc-(830 mg).

Di-Boc:(650 mg)

7-bromo-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3,4-diidro-1H-carbazol-9(2H)-carboxilato de terc-butila

^{1}H RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) δ 8,35 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,23 (d,1H), 4,68 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,09 – 3,01 (m,3H), 2,53 (dd, 1H), 2,13 – 2,00 (m, 1H), 2,03 – 1,75 (m, 1H), 1,69 (s, 9H), 1,48 (s, 9H).

Mono-Boc: (830 mg)

7-bromo-2,3,4,9-tetraidro-1H-carbazol-3-ilcarbamato de terc-butila

^{1}H RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) δ 7,45 (d,1H), 7,30 (d, 3H), 7,20 (dd,1H), 4,70 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,08 (dd, 1H), 2,85-2,81 m, 3H), 2,57 (dd, 2H), 2,15 – 2,12 (m, 1H), 2,01-1,93 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

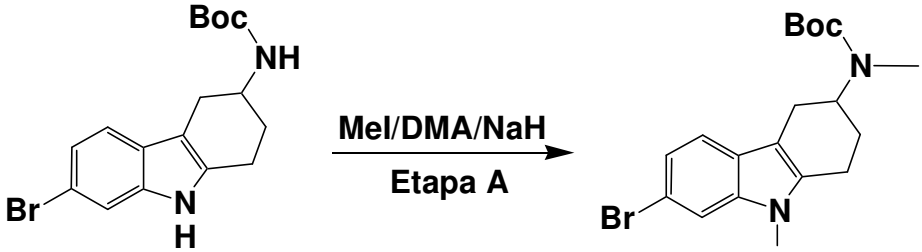
Etapa E

[00568] Uma solução do composto protegido por di-Boc a partir da etapa acima (630 mg, 1,35 mmol) em DMA (5 ml) foi esfriada em uma temperatura de banho de gelo e NaH (65 mg, 2,7 mmol) foi adicionado às gotas. A suspensão foi agitada em temperatura ambiente por 5 minutos e solução de iodeto de metila (380 mg, 2,7 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação

foi dissolvida em diclorometano (250 ml) e lavada com água e salmoura e secada em Na_2SO_4. O solvente foi removido e o produto bruto foi purificado em uma coluna de gel de sílica usando-se sistema de purificação Biotage Isolera One utilizando um Gradiente de EtOAc/n-heptano (20/80 = > 50/50) para produzir o composto do título (435 mg, 67 %).

[00569] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) δ 8,34 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,28-3,24 (m, 1H), 3,08-3,0 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,75 (m , 2H), 1,98 (dd, 3H), 1,68 (s, 9H), 1,50 (s, 9H).

Exemplo Preparativo 43

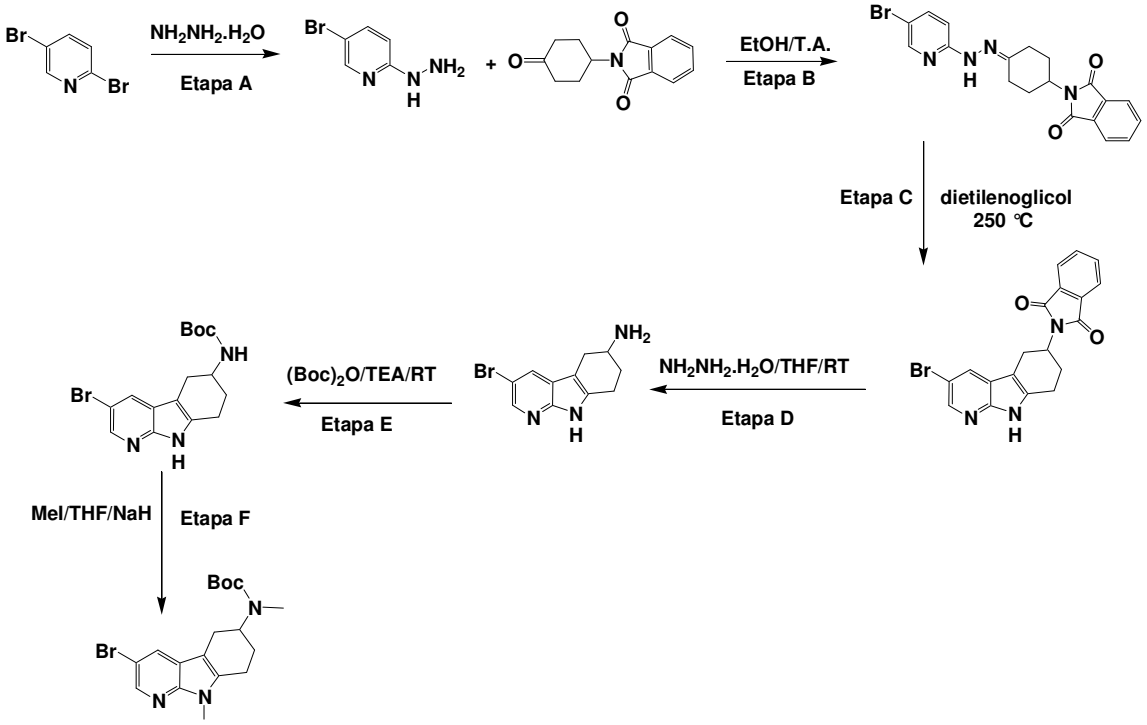


Etapa A

[00570] A uma solução do composto monoprotegido a partir do Exemplo Preparativo 41 da etapa D (750 mg, 2,05 m mmol) em DMA (5 ml) foi adicionado NaH (65 mg, 2,7 mmol) às gotas. A suspensão foi agitada em temperatura ambiente por 5 minutos e solução de iodeto de metila (380 mg, 2,7 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação foi dissolvida em diclorometano (150 ml) e lavada com água e salmoura e secada em Na_2SO_4. O solvente foi removido e o produto bruto foi purificado em uma coluna de gel de sílica usando-se sistema de purificação Biotage Isolera One utilizando um Gradiente de EtOAc/n-heptano (20/80 = > 50/50) para produzir o composto do título (455 mg, 56 %).

[00571] ^{1}H RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) δ = 7,40 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 4,50-4,33 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,88-2,74 (m, 7H), 2,08 (brs, 2H), 1,50 (s, 9H).

Exemplo Preparativo 44



Etapa A

[00572] A uma solução de 2,5-dibromopiridina (15 g, 64 mmol) foi adicionado NH_2NH_2 H_2O (20 ml). A mistura de reação foi submetida à refluxo por 2 dias. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi dissolvido em DCM (200 ml) e lavado com água e salmoura e secado em Na_2SO_4. O solvente foi removido e o produto bruto foi purificado em uma coluna de gel de sílica usando-se sistema de purificação Biotage Isolera One utilizando um Gradiente de EtOAc/n-heptano (20/80 = > 50/50) para produzir o composto do título (5,1 g, 59 % com base na recuperação do material de partida).

[00573] ^{1}H RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) δ 8,16 (s, 1H), 7,56 (d,1H), 6,69 (d,1H), 6,04 (brs, 1H), 3,7 (brs, 2H).

Etapa B

[00574] A uma solução do composto do título do acima etapa A (1,5 g, 6,7 mmol) em etanol (100 ml) foi adicionado derivado de cetona (1,6 g, 6,7 mmol) em etanol (50 ml). A mistura de reação foi agitada por 5 horas em temperatura ambiente. O solvente foi removido para dar o composto do título como um sólido (3,1, quantitativo). O produto foi usado na próxima etapa

sem qualquer purificação.

Etapa C

[00575] Uma solução do composto do título do acima etapa B (3,7 g, 8,9 mmol) em dietilenoglicol (12 ml) foi selado em um tubo de vidro micro-ondulável (20 ml). Então, a mistura de reação foi aquecida a 245°C usando-se uma micro-onda por 50 minutos. A reação foi realizada em 3 bateladas. A mistura de reação combinada foi dissolvido em acetato de etila (250 ml) e lavada com água e salmoura. A fase orgânica foi secada em Na_2SO_4 e o solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado em uma coluna de gel de sílica usando-se sistema de purificação Biotage Isolera One utilizando um Gradiente de EtOAc/n-heptano (20/80 = > 70/30) para produzir o composto do títulos as dois regioisômeros (1 g, 28,5 %). O produto foi usado na próxima etapa sem qualquer caracterização.

Etapa D

[00576] A uma solução agitada do composto a partir da etapa acima C (1,2 mg, 3,0 mmol) em THF (50 ml) foi adicionado NH_2NH_2 (5 ml). A mistura de reação foi agitada por 2 dias. O sólido foi retirada por filtração. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o produto bruto foi dissolvido em DCM (200 ml). A fase orgânica foi lavada com água e salmoura e secada em Na_2SO_4. O solvente foi removido sob pressão reduzida, o produto bruto (890mg) foi usado na próxima etapa sem qualquer purificação adicional.

Etapa E

[00577] Ao produto bruto a partir da etapa acima D (0,89 g) em THF (20 ml) foi adicionado $(Boc)_2O$ (2 g, 9,1 mmol) e trietilamina (5 ml). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido e o produto bruto foi purificado em uma coluna de gel de sílica usando-se sistema de purificação Biotage Isolera One utilizando um Gradiente de EtOAc/n-heptano (20/80 = > 60/40) para produzir o composto do título (0,77g, 24 % de rendimento total de 3 etapas).

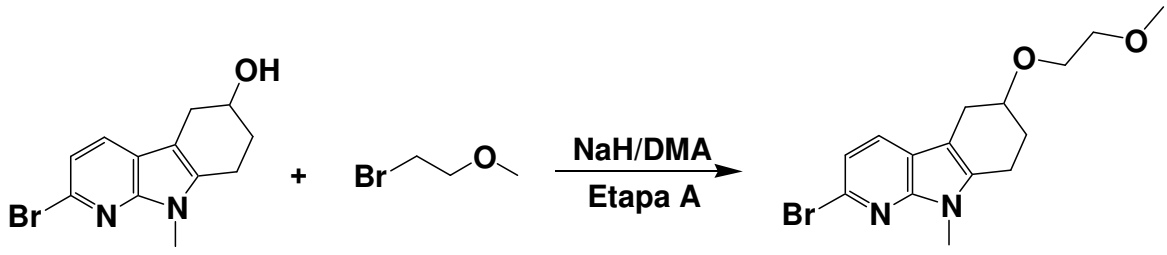
[00578] ^{1}H RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) δ 11,50 (s, 1H), 8,12 (d 1H), 7,98 (d 1H), 7,01 (d, 1H), 3,78 – 3,69 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,91-2,86 (m, 1H), 2,77-2,70 (m, 2H), 2,47-2,41 (m, 1H), 2,01 – 1,97 (m, 1H), 1,79 – 1,69 (m, 1H), 1,41 (s, 9H).

Etapa F

[00579] A uma solução do composto protegido por Boc a partir da etapa acima E (700 mg, 1,9 m mmol) em DMA (10 ml) foi adicionado NaH (180 mg, 7,5 mmol) às gotas. A suspensão foi agitada em temperatura ambiente por 10 minutos e solução de iodeto de metila (1,2 g, 8 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação foi dissolvida em acetato de etila (250 ml) e lavada com água e salmoura e secada em Na_2SO_4. O solvente foi removido e o produto bruto foi purificado em uma coluna de gel de sílica usando-se sistema de purificação Biotage Isolera One utilizando um Gradiente de EtOAc/n-heptano (25/75 = > 80/20) para produzir o composto do título (435 mg, 67 %).

[00580] ^{1}H RMN (400 M Hz, DMSO) δ 8,20 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,00-2,88 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,73-2,70 (m, 2H), 2,04 -1,99 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

Exemplo Preparativo 45



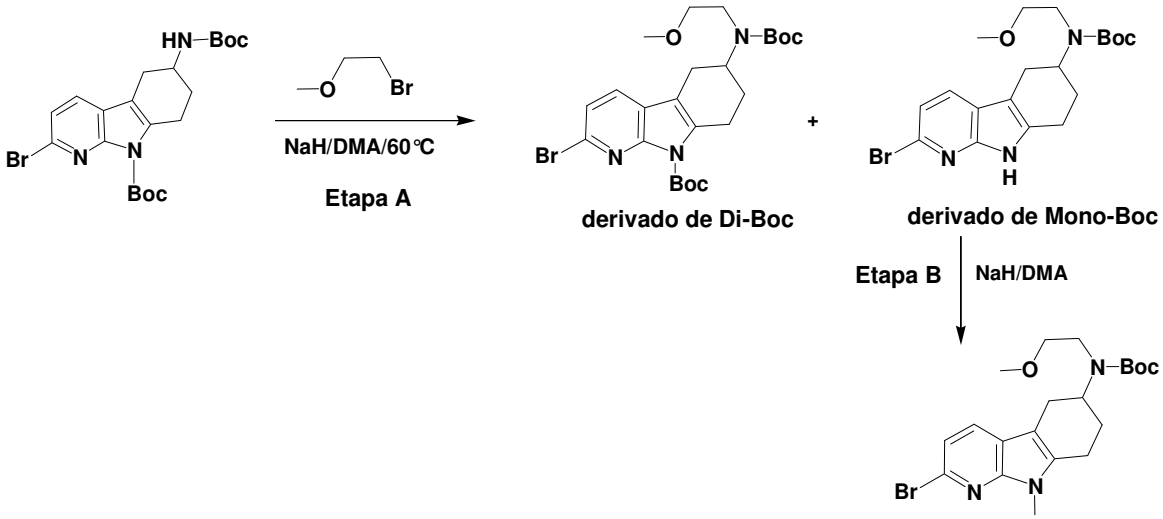
Etapa A

[00581] A uma solução do composto do título (0,25 g, 0,88 mmol) em DMA (5 ml) foi adicionado NaH (60 mg, 2,5 mmol) e a suspensão foi agitada por 5 minutos. Então, a solução de 1-bromo-2-metoxietano (245 mg, 1,77 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada por 3 horas a

50°C em um banho de areia. A mistura de reação foi dissolvida em EtOAc (150 ml), e lavada com água e salmoura e secada em Na_2SO_4. O produto foi purificado em uma coluna de gel de sílica usando-se sistema de purificação Biotage Isolera One pelo uso de um Gradiente de EtOAc/n-heptano (20/80 = > 80/20) para produzir o composto do título (0,255 g, 85 %).

[00582] ^{1}H RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) δ 7,56 (d,1H), 7,14 (d,1H), 3,91 – 3,85 (m, 1H), 3,77 – 3,74 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,59 (t, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,07 (dd,1H), 2,93-2,86 (m, 1H), 2,78 – 2,69 (m, 2H), 2,24 – 2,21 (m, 1H), 2,10 – 2,01 (m, 1H).

Exemplo Preparativo 46



Etapa A

[00583] A uma solução do composto do título do Exemplo Preparativo 28 da etapa G (400 mg, 0,858 mmol) em DMA (5 ml) foi adicionado NaH (31 mg, 1,29 mmol). A suspensão foi agitada por 5 minutos em temperatura ambiente e 1-bromo-2-metoxietano (120 mg, 0,869 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida a 50°C durante a noite. A mistura de reação foi esfriada e dissolvida em acetato de etila (150 ml) e lavada com água e salmoura e secada em Na_2SO_4. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado em uma coluna de gel de sílica usando-se sistema de purificação Biotage Isolera One utilizando um Gradiente de EtOAc/n-heptano (1/99 = > 20/80) para produzir o composto do título (150

mg, 41 %).

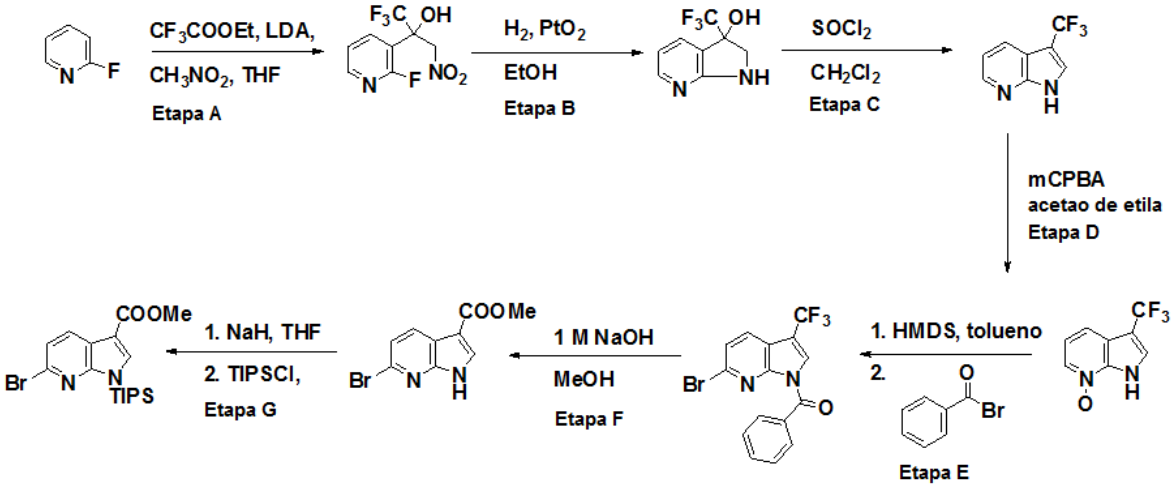
[00584] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) δ 7,50 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,38 – 4,14 (m, 2H), 4,04 (s, 1H), 3,65 (t, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,01 (dd,1H), 2,85-2,82 (m,1H), 2,50 (dd,1H), 2,19 – 2,06 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,42 (s, 9H)

Etapa B

[00585] A uma solução de derivado de mono-Boc a partir da etapa acima (80 mg, 0,188 mmol) em DMA (2 ml) foi adicionado NaH (7 mg, 0,28 mmol). A esta suspensão de iodeto de metila (39 mg, 0,28 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada por 2 horas. Então a mistura de reação foi dissolvida em acetato de etila (150 ml) e lavada com água e salmoura e secada em Na_2SO_4. O solvente foi removido e o produto bruto foi purificado em uma coluna de gel de sílica usando-se sistema de purificação Biotage Isolera One utilizando um Gradiente de EtOAc/n-heptano (10/90 = > 60/40) para produzir o composto do título (70 mg, 85 %).

[00586] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) δ 7,53 (d 1H), 7,13 (d 1H), 4,49-4,24 (m,4H), 3,70- 3,67(m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,27 – 2,70 (m, 6H), 2,04-2,03 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Exemplo Preparativo 47



Etapa A

[00587] A uma solução de solução LDA 1,8 M (33,0 ml, 59,3 mmol)

em tetraidrofurano (150 ml) a -75°C foi adicionado 2-fluoropiridina comercialmente disponível (4,25 ml, 49,4 mmol). A mistura foi agitada por 4 horas neste temperatura. A suspensão resultante, trifluoroacetato de etila (7,08 ml, 59,3 mmol) foi adicionado, durante o qual a temperatura interna não deve elevar-se acima -45°C. A mistura de reação foi aquecida até a temperatura ambiente. Nitrometano (5,31 ml, 99 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A pasta foi diluída com acetato de etila (100 ml) e 50 ml de 1,2 M de HCl. A camada orgânica foi separada, secada em Na_2SO_4, filtrada e concentrada até a secura. O resíduo foi recolocado em suspensão em diclorometano e filtrado para produzir os composto do título como cristais brancos (6,14 g). O líquido principal foi concentrado até a secura e purificado por cromatografia cintilante em acetato de etila/n-heptano (20/80 a 35/65) produzindo o material adicional (4,45 g). O rendimento total foi de 10,59 g (84 %).

Etapa B

[00588] O composto do título da Etapa A acima (4,45 g, 17,51 mmol) foi dissolvido em etanol (50 ml) e agitado sob hidrogênio (0,141 g, 70,0 mmol) com hidrato de óxido de platina (IV) (0,398 g, 1,751 mmol). Após o consumo da quantidade teórica de hidrogênio, a solução foi filtrada e o filtrado foi submetido à refluxo durante a noite. Subsequentemente, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O composto do título foi obtido após purificação cromatográfica usando-se um gradiente de diclorometano/metanol (98/2 a 9/1) para produzir o composto do título (1,2 g, 34 %).

[00589] MS (ESI); m/z = 204,86 (MH^+)

Etapa C

[00590] A uma solução do composto do título da Etapa B acima (1,2 g, 5,88 mmol) em tetraidrofurano (15 ml) e piridina (0,951 ml, 11,76 mmol) foi adicionado cloreto de tionila (0,858 ml, 11,76 mmol) a 0°C. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 24 horas. A mistura de

reação foi vertida em água gelada. A mistura foi neutralizada (pH 6) com uma solução saturada de carbonato de sódio. A camada aquosa foi extraída com diclorometano. As camadas orgânicas foram coletadas, secadas em Na_2SO_4, filtradas e concentradas até a secura. A piridina residual foi removida pela adição de tolueno e concentração por secura 3 vezes para produzir o composto do título como um sólido marrom (1,13 g, 100 %).

[00591] MS (ESI); m/z = 186,88 (MH^+)

Etapa D

[00592] A uma solução de ácido 3-cloroperbenzoico (1,571 g, 9,11 mmol) em tetraidrofurano (50 ml) foi adicionado a 0°C o composto do título da Etapa C acima (1,130 g, 6,07 mmol) em porções. A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas. A mistura de reação foi concentrada até a secura. O produto bruto foi triturado em éter dietílico e então filtrado (este foi repetido diversas vezes). O líquido principal foi concentrado até a secura e purificado por cromatografia cintilante usando-se diclorometano/metanol para produzir o composto do título (1,37 g, 67 %).

[00593] MS (ESI); m/z = 202,84 (MH^+)

Etapa E

[00594] A uma solução do composto do título da Etapa D acima (0,513 g, 1,430 mmol) em tolueno seco (30 ml) foi adicionado ao mesmo tempo de uma solução de hexametildisilazano (0,6 ml, 2,86 mmol) em tolueno e uma solução de brometo de benzoila (0,421 ml, 3,58 mmol) em tolueno. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. A mistura de reação foi concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia cintilante usando-se acetato de etila/n-heptano (15/85 a 35/65) para produzir o composto do título como um sólido branco (0,190 g, 36 %).

Etapa F

[00595] A uma solução do composto do título da Etapa E acima (0,19 g, 0,515 mmol) em metanol (10 ml) foi adicionado a 1 M de solução aquosa

de hidróxido de sódio (1,544 ml, 1,544 mmol). A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente por 10 horas. O metanol foi então removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila e bicarbonato de sódio saturado. A camada orgânica foi separada, secada em Na_2SO_4 e concentrada por secura para produzir o composto do título como um sólido branco (0,122 g, 89 %).

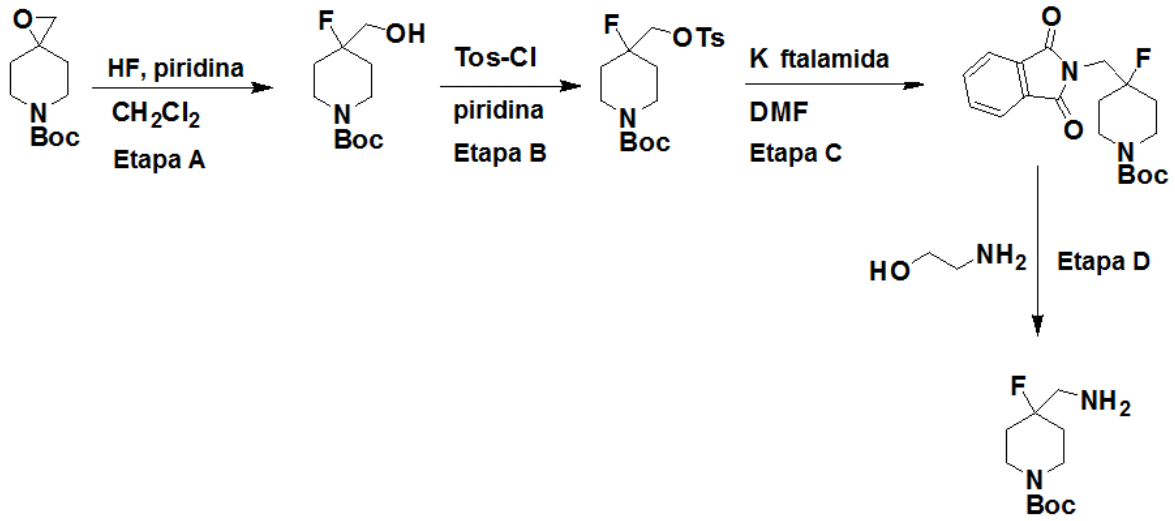
Etapa G

[00596] A uma solução do composto do título da Etapa F acima (0,122 g, 0,460 mmol) em tetraidrofurano seco (10 ml) foi adicionado um hidreto de sódio 0°C 60 % (0,019 g, 0,483 mmol) em porções. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 20 minutos e então cloreto de triisopropilsilila (0,099 ml, 0,460 mmol) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação foi concentrada até a secura. O resíduo foi diluída com acetato de etila. Uma extração foi realizada com bicarbonato saturado e salmoura. As camadas orgânicas foram coletadas, secadas em Na_2SO_4, filtradas e concentradas até a secura. O produto bruto foi purificado por cromatografia cintilante usando-se acetato de etila/n-heptano (15/85 a 40/60) para produzir o composto do título como um sólido branco (0,188 g, 99 %).

[00597] ^{1}H RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ 1,12 (d, 18H); 1,82 (h, 3H); 3,91 (s, 3H); 7,31 (d, 1H); 7,94 (s, 1H); 8,21 (d, 1H)

^{13}C RMN Dept135 (400 M Hz, $CDCl_3$): δ 11,89; 17,99; 51,31; 121,62; 131,43; 137,75

Exemplo Preparativo 48



Etapa A

[00598] Uma mistura de 0,6 ml de uma solução de ~70 % de fluoreto de hidrogênio em piridina e diclorometano (10 ml) foi esfriada a -10°C e uma solução de epóxido comercialmente disponível (2 g, 9,38 mmol) em diclorometano (10 ml) foi adicionado às gotas. Então a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas, diluída com diclorometano e lavada com uma solução aquosa saturada de carbonato de sódio. A fase orgânica foi separada, secada em Na_2SO_4, filtrada e os solventes foram removidos para dar um resíduo que foi purificado por cromatografia em sílica usando-se um gradiente de acetato de etila/n-heptano (20/80 -> 50/50) para produzir o composto do título como um óleo amarelo (1,44 g, 66 %).

[00599] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,44 (s, 9H), 1,47-1,63 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 3,56 (s, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,92 (brs, 2H).

[00600] MS (ESI); m/z = 233,98 (MH^+)

Etapa B

[00601] O composto do título da Etapa A acima (1,44 g, 6,17 mmol) foi dissolvido em piridina (6 ml) e a solução foi esfriada a 0°C. Cloreto de p-toluenossulfonila (1,29 g, 6,79 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas. A mistura de reação foi diluída com diclorometano (250 ml) e lavada com água (50 ml). A fase orgânica foi secada em Na_2SO_4, filtrada e o solvente foi removido. O resíduo foi

purificado usando-se um sistema de cromatografia cintilante Biotage (acetato de etila/n-heptano: 20/80 -> 50/50) para produzir o composto do título como um óleo amarelo (2,2 g, 92 %).

[00602] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,47 (s, 9H), 1,49-1,63 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 3,03 (m, 2H), 3,96 (brs, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,79 (d, 2H).

Etapa C

[00603] O composto do título da Etapa B acima (2,2 g, 5,68 mmol) foi dissolvido em *N,N'*-dimetilformamida (22 ml). Ftalimida de potássio (1,052 g, 5,68 mmol) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 150°C por 12 horas. Após esfriamento em temperatura ambiente, água (100 ml) foi adicionado e a mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 250 ml). A fase orgânica foi secada em Na_2SO_4, filtrada e o solvente foi removido para produzir o composto do título como um sólido branco (2,45 g) que foi diretamente foi usado pela próxima etapa.

[00604] MS (ESI); m/z = 362,9 (MH^+)

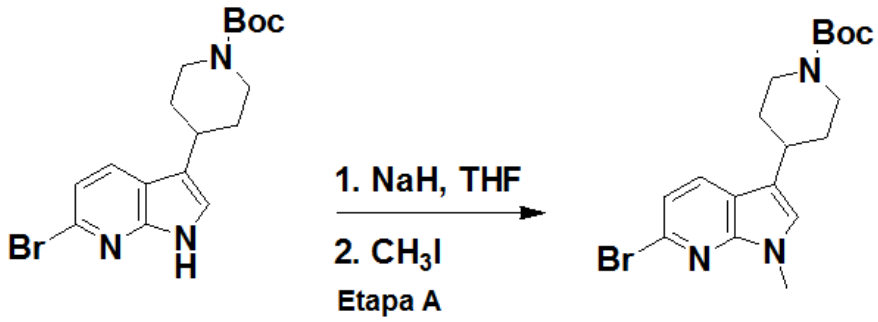
Etapa D

[00605] O composto do título da Etapa C acima (2,45 g) foi recolocado em suspensão em etanolamina (6 ml). A mistura foi aquecida a 60°C por 2,5 horas. Após esfriamento em temperatura ambiente, água (50 ml) foi adicionado e a mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 250 ml). A fase orgânica foi secada em Na_2SO_4, filtrada e o solvente foi removido. O resíduo foi purificado usando-se um sistema de cromatografia cintilante Biotage (metanol/diclorometano: 20/80 -> 50/50) para produzir o composto do título como um óleo amarelo (0,67 g, 46 % por 3 etapas).

[00606] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,44 (s, 9H), 1,56 (m, 4H), 1,84 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 3,94 (brs, 2H).

[00607] MS (ESI): m/z = 177,04 (M-*t*-Bu+H^+), 217,96 (M-Me+H^+), 233,01 (M+H^+)

Exemplo Preparativo 49

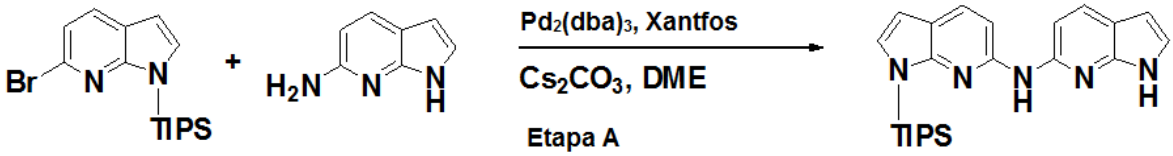


Etapa A

[00608] A uma solução do composto do título do Exemplo Preparativo 14, etapa D (1 g, 2,63 mmol) em tetraidrofurano seco (25 ml) foi adicionado um hidreto de sódio 0°C (0,111 g, 2,89 mmol, 60 % em óleo mineral) em porções. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos, então iodeto de metila (0,491 ml, 7,89 mmol) foi adicionado. A solução foi concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia cintilante em acetato de etila/n-heptano (15 % a 40 %) para produzir o composto do título como um sólido branco (0,98 g, 95 %).

[00609] MS ESI: 394,48/396,48 (M+H)

Exemplo Preparativo 50



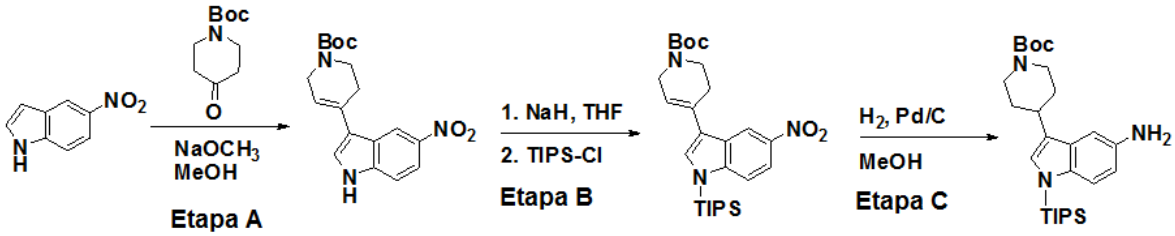
Etapa A

[00610] 1,2-dimetoxietano (3 ml) foi adicionado a uma mistura do composto do título do Exemplo Preparativo 3 (0,021 g, 0,156 mmol), o composto do título do Exemplo Preparativo 1, etapa D (0,050 g, 0,141 mmol), complexo de clorofórmio de tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0,013 g, 0,014 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantfós, 0,008 g, 0,014 mmol) e carbonato de césio (0,09 g, 0,283 mmol). A mistura de reação foi desgaseificada por 3 minutos em temperatura ambiente sob argônio e submetido a sonificação. O frasco foi então aquecido a 100°C por 1 hora. A

mistura de reação foi extraída com acetato de etila e salmoura. As camadas orgânicas foram coletadas, secadas em Na_2SO_4, filtradas e concentradas até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia cintilante usando-se uma mistura de acetato de etila/n-heptano para produzir o composto do título como um sólido branco (0,07 g, 12 %).

[00611] MS ESI: 406,06 (M+H)

Exemplo Preparativo 51



Etapa A

[00612] A uma solução de comercialmente disponível 5-nitro-indol (3,4 g, 20,9 mmol) e 1-Boc-4-piperidona (6 g, 31,3 mmol) em metanol (50 ml) foi adicionado metóxido de sódio (28 %) em metanol (10 ml) e a mistura de reação foi aquecida a 80°C por 2 dias. O produto precipitado foi retirado por filtração e secado para produzir o composto do título como um sólido amarelo (5,1 g, 72 %)

[00613] ^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-d_6): δ = 1,42 (s, 9H), 3,2 (m, 2H), 3,56 (t, 2H), 4,0 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,69 (s, 1H)

Etapa B

[00614] A uma solução do composto do título da Etapa A acima (4 g, 11,6 mmol) em tetraidrofurano (150 ml) foi adicionado hidreto de sódio (0,42 g, 17,4 mmol) em porções. A suspensão colorida de vermelho escuro foi agitada em temperatura ambiente por 10 minutos. Então cloreto de triisopropilsilila (2,23 g, 11,6 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi extinta com água e os solventes foram removidos. O resíduo foi recolocado

em suspensão em acetato de etila (200 ml) e o material de partida foi removido pela filtração. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (acetato de etila/n-heptano (20/80) -> (60/40)) para produzir o composto do título (2 g, 66 %).

[00615] ^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-d_6): δ = 1,14 (d, 18H), 1,51 (s, 9H), 1,67-1,71 (m, 3H), 3,69-3,75 (m, 4H), 4,17 (s, 2H), 6,18 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,78 (s, 1H)

Etapa C

[00616] A uma solução do composto do título da Etapa B acima (2 g, 4 mmol) em acetato de etila (150 ml) foi adicionado Pd/C a 10 % (0,5 g). O frasco foi evacuado e enchido novamente com gás de hidrogênio. Então, a mistura de reação foi agitada sob atmosfera de hidrogênio durante a noite. A mistura de reação foi retirada por filtração e secada para produzir o produto bruto, que foi purificado por uma coluna em gel de sílica usando-se acetato de etila/n-heptano (20/80 -> 50/50) para produzir o composto do título (1,31 g, 69 %).

[00617] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,14 (d, 18H), 1,51 (s, 9H), 1,61-1,69 (m, 5H), 2,02-2,05 (m, 2H), 2,89-2,91 (m, 3H), 4,23-4,24 (m, 2H), 6,68-6,70 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,30 (d, 1H)

Exemplo Preparativo 52



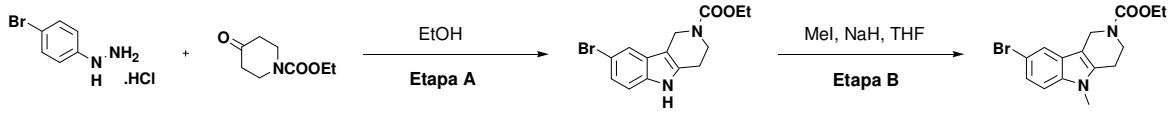
Etapa A

[00618] A uma solução do composto do título do Exemplo Preparativo 33 da etapa F (0,150 g, 0,534 mmol) em tetraidrofurano seco (Volume: 10 ml) foi adicionado hidreto de sódio 60 % (0,022 g, 0,560 mmol) em porções. Após 30 minutos em temperatura ambiente d3-iodometano (0,040 ml, 0,640

mmol) foi adicionado às gotas. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 12 horas. A mistura de reação foi concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia cintilante em acetato de etila/n-heptano 15 % a 50 % para produzir o composto esperado como um sólido amarelado (0,95 g, 60 %).

[00619] MS (ESI); m/z = 298,65/300,68 (MH^+)

Exemplo Preparativo 53



Etapa A

[00620] Ao etanol agitado (45 ml) foi adicionado etil carbetoxi-4-piperidona (8,81 ml, 58,4 mmol) e cloridreto de 4-bromofenilhidrazina (13,06 g, 58,4 mmol). A mistura resultante foi aquecida a 140°C por 2 horas, então agitada em temperatura ambiente durante a noite. A pasta foi filtrada e enxaguada com EtOH/água 1:1. O bolo foi secado a 120°C por 1 hora para produzir o composto do título como um sólido branco (12,75 g, 67 %).

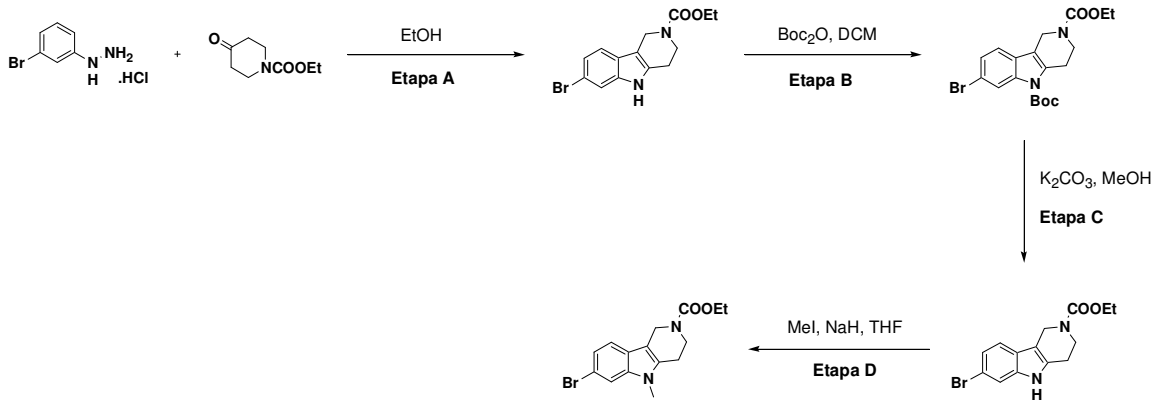
[00621] MS (ESI); m/z = 323,54/325,54 (MH^+)

Etapa B

[00622] A uma solução do composto do título da Etapa A (2,5 g, 7,74 mmol) em tetraidrofurano (75 ml) foi adicionado hidreto de sódio 60 %(0,311 g, 8,12 mmol) em porções a 0°C. Após 30 minutos em temperatura ambiente, iodometano (0,532 ml, 8,51 mmol) foi adicionado às gotas e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas. A mistura de reação foi concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia cintilante em acetato de etila/n-heptano (15 a 35 %) para produzir o composto do título como um sólido branco (2,52 g, 97 %).

[00623] MS (ESI); m/z = 337,66/339,61 (MH^+)

Exemplo Preparativo 54



Etapa A

[00624] Ao etanol agitado (45 ml) foi adicionado etil carbetoxi-4-piperidona (4,41 ml, 29,2 mmol) e cloridreto de 3-bromofenilhidrazina (6,53 g, 29,2 mmol). A mistura resultante foi aquecida a 140°C por 12 horas, então agitada em temperatura ambiente durante a noite. A pasta foi filtrada e enxaguada com EtOH/água 1:1 para produzir o produto do título como uma mistura de 2 isômeros (2,98 g, 32 %).

Etapa B

[00625] A uma solução do composto do título da Etapa A (2,979 g, 9,22 mmol) em diclorometano (150 ml) foi adicionado DMAP (0,056 g, 0,461 mmol) e então Boc_2O (2,68 ml, 11,52 mmol). A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação foi concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia cintilante (2 x) usando-se acetato de etila/n-heptano (10 % a 20 %) para produzir o composto do título como um sólido branco (1,82 g, 47 %).

[00626] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,30 (t, J = 8,0 Hz, 3H); 1,66 (s, 9H); 3,08 (sl, 2H); 3,79 (sl, 2H); 4,20 (q, J = 8,0 Hz, 2H); 4,59 (s, 2H); 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,34 (dd, J1 = 1,6 Hz, J2 = 8,0 Hz, 1H); 8,36 (sl, 1H)

Etapa C

[00627] A uma suspensão do composto do título da Etapa B (1 g, 2,362 mmol) em metanol (25 ml) foi adicionado carbonato de potássio (0,979 g, 7,09 mmol). A mistura resultante foi submetida à refluxo por 3 horas. A

mistura de reação foi concentrada até a secura. O resíduo foi extraído com acetato de etila e salmoura. As camadas orgânicas foram coletadas, secadas em Na_2SO_4, filtradas e concentradas até a secura. O produto bruto foi purificado por cromatografia cintilante na mistura de acetato de etila/n-heptano para produzir o composto do título como um sólido branco (0,746 g, 98 %).

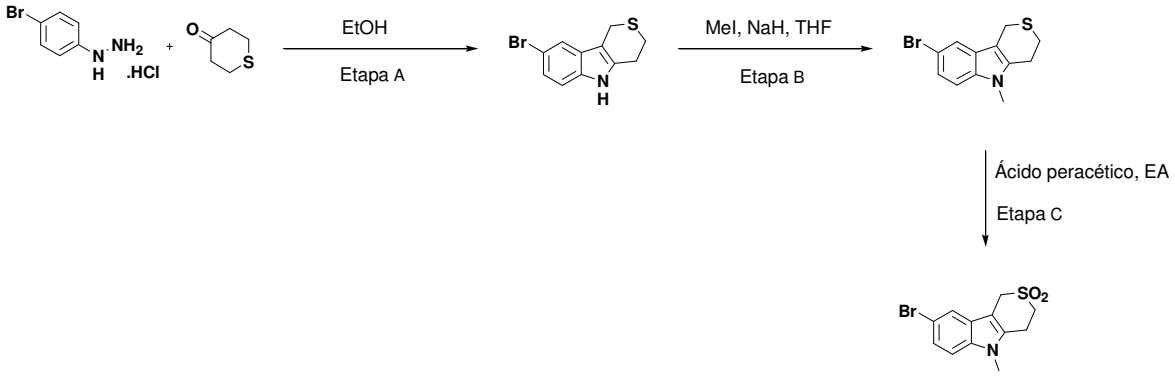
[00628] MS (ESI); m/z = 323,60/325,61 (MH^+)

Etapa D

[00629] A uma solução do composto do título da Etapa C (0,746 g, 2,308 mmol) em tetraidrofurano seco (25 ml) foi adicionado um hidreto de sódio 0°C 60 % (0,101 g, 2,424 mmol) em porções. Após 30 minutos de agitação em temperatura ambiente, iodometano (0,166 ml, 2,65 mmol) foi adicionado às gotas. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas. A mistura resultante foi concentrada até a secura e o produto bruto foi purificado por cromatografia cintilante na mistura de acetato de etila/n-heptano para produzir o composto esperado como um sólido branco (0,657 g, 84 %).

[00630] MS (ESI); m/z = 337,66/339,56 (MH^+)

Exemplo Preparativo 55



Etapa A

[00631] A uma mistura de (4-bromofenil)hidrazina, HCl (1 g, 4,47 mmol) e diidro-2H-tiopiran-4(3H)-ona (0,520 g, 4,47 mmol) foi adicionado etanol absoluto (Volume: 20 ml). A pasta resultante foi agitada em

temperatura ambiente por 2 horas. A pasta resultante foi concentrada até a secura conduzir a hidrazona correspondente. O sólido foi separado nos frascos de micro-ondas e recolocados em suspensão em etanol (Volume: 15 ml). A pasta resultante foi aquecida pelas micro-ondas a 125°C por 25 minutos. A mistura de reação foi gotejada em água sob agitação vigorosa. A suspensão bege resultante foi filtrada e então secada sob ar durante a noite. O produto bruto foi cristalizado em etanol. O produto remanescente no líquido principal foi recuperado pela cromatografia cintilante em DCM/MeOH 2 % a 5 %. Este produziu o composto do título como um sólido branco (4,16 g, 87 %).

[00632] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 3,02 (s, 4H); 3,82 (s, 2H); 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,24 (dd, J1 = 1,6 Hz, J2 = 8,4 Hz, 1H); 7,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,82 (sl, 1H)

^{13}C-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 22,53; 25,17; 25,57; 111,89; 120,28; 124,42

Etapa B

[00633] A uma solução do composto do título da Etapa A (0,809 g, 3,02 mmol) em tetraidrofurano seco (Volume: 50 ml) foi adicionado um hidreto de sódio 0°C 60 % (0,139 g, 3,32 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos, então iodometano (0,283 ml, 4,53 mmol) foi adicionado. A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente por 12 horas. A mistura foi concentrada até a secura e o produto bruto foi purificado por cromatografia cintilante em acetato de etila/n-heptano 10-30 % para produzir o composto do título como um sólido amarelo (0,811g, 95 %).

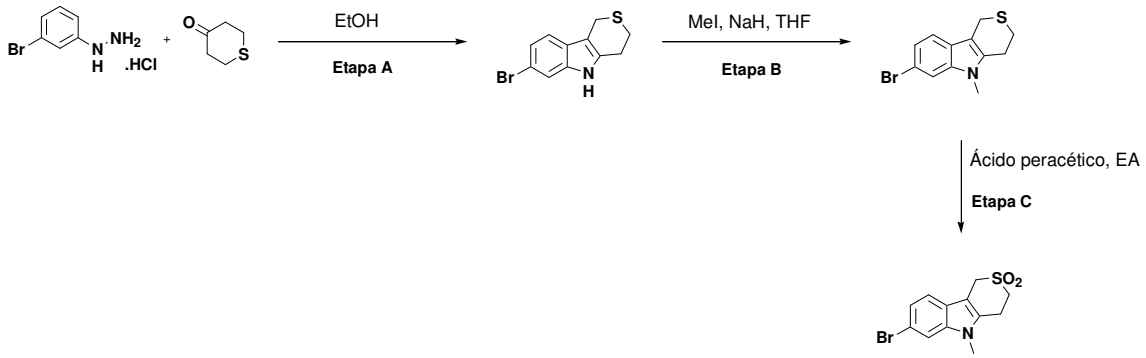
Etapa C

[00634] A uma solução do composto do título da Etapa B (0,5 g, 1,772 mmol) em acetato de etila (Volume: 4 ml) foi adicionado ácido peracético (0,706 ml, 3,72 mmol) às gotas a 0°C. A pasta amarela clara foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas. A mistura de reação foi concentrada até a

secura. O produto bruto foi purificado por cromatografia cintilante em acetato de etila/n-heptano 40 % a 65 % para produzir o composto esperado como um sólido amarelado (0,320 g, 57 %).

[00635] ^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-d6): δ = 3,31 (t, J = 6,4 Hz, 2H); 3,52 (t, J = 6,4 Hz, 2H); 3,66 (s, 3H); 4,46 (s, 2H); 7,26 (dd, J1 = 2,0 Hz, J2 = 8,8 Hz, 1H); 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,68 (d, J = 2,0 Hz, 1H)

Exemplo Preparativo 56



Etapa A

[00636] A uma mistura de (3-bromofenil)hidrazina, HCl (1 g, 4,47 mmol) e diidro-2H-tiopiran-4(3H)-ona (0,520 g, 4,47 mmol) foi adicionado etanol absoluto (Volume: 20 ml). A pasta resultante foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. A pasta resultante foi concentrada até a secura conduzir a hidrazona correspondente. O sólido foi separado nos frascos de micro-ondas e recolocados em suspensão em etanol (Volume: 15 ml). A pasta resultante foi aquecida pelas micro-ondas a 125°C por 25 minutos. A mistura foi gotejada em água sob agitação vigorosa. Uma extração em DCM foi realizada com HCl 1M e água. As camadas orgânicas foram coletadas, secadas em Na_2SO_4, filtradas e concentradas até a secura. O produto bruto foi purificado por cromatografia cintilante em DCM/MeOH 95:5 para produzir o composto do título como um sólido bege (0,328 g, 27 %).

[00637] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 3,02 (s, 4H); 3,84 (s, 2H); 7,13-7,38 (m, 2H); 7,43 (s, 1H); 7,78 (sl, 1H)

Etapa B

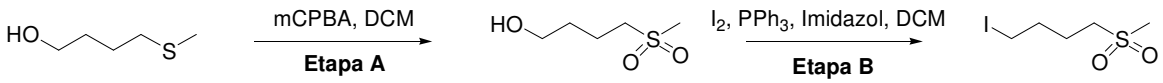
[00638] A uma solução do composto do título da Etapa A (0,298 g, 1,111 mmol) em tetraidrofurano seco (Volume: 20 ml) foi adicionado um hidreto de sódio 0°C 60 % (0,0488 g, 1,167 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos então iodometano (0,076 ml, 1,222 mmol) foi adicionado. A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente por 12 horas. A mistura foi concentrada até a secura e o produto bruto foi purificado por cromatografia cintilante em acetato de etila/n-heptano 10-30 % para produzir o composto do título como um sólido branco (0,310 g, 99 %).

Etapa C

[00639] A uma solução do composto do título da Etapa B (0,3 g, 1,063 mmol) em acetato de etila (Razão: 1.000, Volume: 20 ml) foi adicionado uma solução do ácido peracético (0,403 ml, 2,126 mmol) em acetato de etila (Razão: 1.000, Volume: 20,00 ml) às gotas em temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 12 horas. A mistura de reação foi extraída com água e uma solução saturada de Na_2CO_3. As camadas orgânicas foram coletadas, secadas em Na_2SO_4, filtradas e concentradas até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia cintilante em acetato de etila/n-heptano 40 % a 65 % para produzir o composto esperado como um sólido branco (0,160 g, 48 %).

[00640] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 3,35 (sl, 4H); 3,62 (s, 3H); 4,33 (sl, 2H); 7,21 (sl, 2H); 7,42 (s, 1H)

Exemplo Preparativo 57



Etapa A

[00641] A uma solução esfriada em gelo de 4-(metiltio)butan-1-ol (2,5 g, 20,80 mmol) em diclorometano seco (Volume: 250 ml) foi adicionado ácido meta-cloroperoxibenzoico (mCPBA; 9,32 g, 41,6 mmol) em porções. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 20 horas. A

solução foi concentrada até a secura. O resíduo foi dissolvido em uma mistura de éter dietílico e água. O ácido benzoico foi extraído em éter dietílico. A camada de água foi concentrada até a secura. O resíduo foi diluída com DCM e a solução concentrada foi carregada em uma amostra. O produto bruto foi purificado por cromatografia cintilante em DCM/MeOH 3 a 10 % para produzir o composto do título como um óleo incolor (2,95 g, 93 %).

[00642] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,59-1,75 (m, 2H); 1,85-2,01 (m, 2H); 2,67 (sl, 1H); 2,90 (s, 3H); 3,06 (dd, J1 = J2 = 8,0 Hz, 2H); 3,64 (q, J = 5,6 Hz, 2H)

^{13}C-RMN Dept135 (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 22,17; 33,89; 43,46; 57,39; 64,50

Etapa B

[00643] A uma mistura do composto do título da Etapa A (2,95 g, 19,38 mmol), trifenilfosfino (7,62 g, 29,1 mmol) e imidazol (1,979 g, 29,1 mmol) em diclorometano (Volume: 250 ml) foi adicionado uma solução de iodo (7,38 g, 29,1 mmol) às gotas. A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente por 24 horas. A mistura de reação foi concentrada a metade, então água foi adicionado. A pasta foi filtrada e a extração foi realizada com uma solução de Na_2SO_3. As camadas orgânicas foram coletadas, secadas em Na_2SO_4, filtradas e concentradas até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia cintilante em acetato de etila/n-heptano 40 % a 60 % para produzir o composto esperado como um sólido branco (1,2g, 24 %).

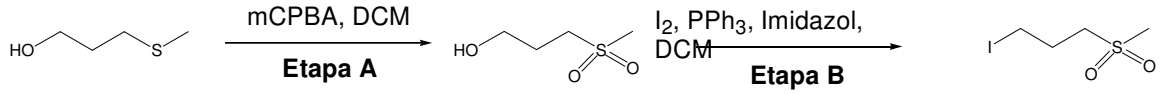
[00644] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,93-2,10 (m, 4H); 2,94 (s, 3H); 3,05 (t, J = 7,6 Hz, 2H); 3,23 (t, J = 6,2 Hz, 2H)

^{13}C-RMN Dept135 (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 4,84; 23,47; 31,56; 40,66 (CH3); 53,45

Exemplo Preparativo 58

[00645] Seguindo o procedimento descrito no Exemplo Preparativo 54,

exceto usando-se os derivados de propila indicados no esquema abaixo, o seguinte composto foi preparado.

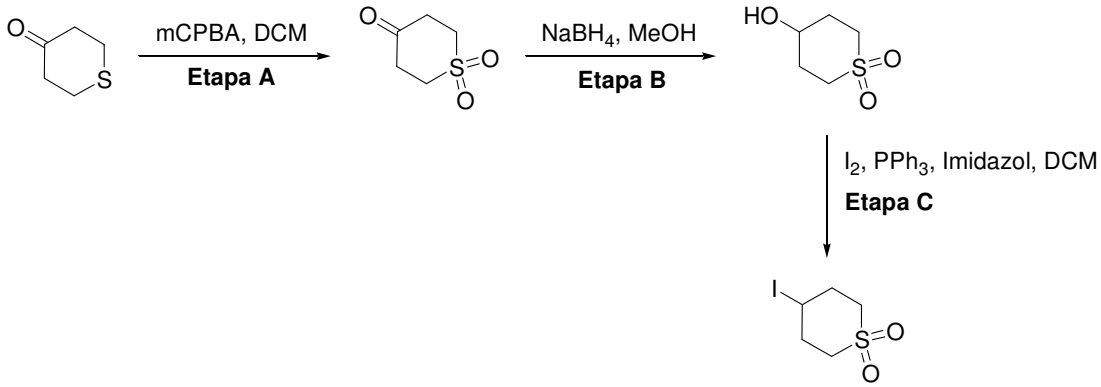


[00646] Rendimento: 72 %

[00647] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 2,26-2,40 (m, 2H); 2,91 (s, 3H); 3,12 (t, J = 7,6 Hz, 2H); 3,28 (t, J = 6,8 Hz, 2H)

^{13}C-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 3,11; 26,00; 41,11 (CH3); 55,21

Exemplo Preparativo 59



Etapa A

[00648] A uma mistura de diidro-2H-tiopiran-4(3H)-ona (5 g, 43,0 mmol) em acetona (Volume: 100 ml) foi adicionado OXONE (52,9 g, 86 mmol). A mistura resultante foi agitada vigorosamente em temperatura ambiente por 12 horas. A pasta foi filtrada e o sólido foi enxaguada com acetona. A camada orgânica foi concentrada até a secura para produzir o composto do título como um sólido branco (5,83 g, 91 %).

Etapa B

[00649] A uma mistura do composto do título da Etapa A (2 g, 13,50 mmol) em metanol (Volume: 50 ml) foi adicionado ao boroidreto de sódio 0°C (0,511 g, 13,50 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A solução foi concentrada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia cintilante em DCM/MeOH 0 % a 5 % para

produzir o composto do título como um sólido branco (1,74 g, 86 %).

[00650] ^{13}C-RMN Dept135 (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 31,18; 46,74; 62,57

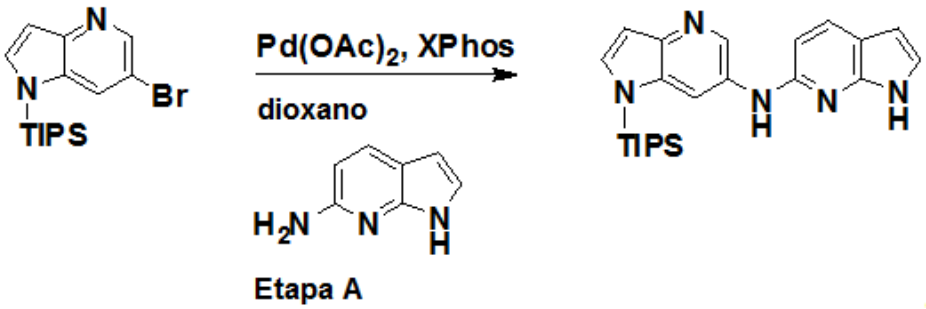
Etapa C

[00651] A uma mistura do composto do título da Etapa B (1,0 g, 6,66 mmol), trifenilfosfino (2,62 g, 9,99 mmol) e imidazol (0,680 g, 9,99 mmol) em diclorometano (Volume: 50 ml) foi adicionado uma solução de iodo (2,53 g, 9,99 mmol) às gotas. A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente por 24 horas. A mistura de reação foi filtrada, então concentrada por secura. O resíduo foi purificado por cromatografia cintilante em acetato de etila/n-heptano 40 % a 75 % para produzir o composto esperado como um sólido branco (0,684 g, 39 %).

[00652] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 2,40-2,53 (m, 4H); 2,93-3,06 (m, 2H); 3,25-3,42 (m, 2H); 4,56-4,70 (m, 1H)

^{13}C-RMN Dept135 (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 24,74; 35,35; 50,40

Exemplo Preparativo 60



Etapa A

[00653] Em um frasco de Schlenk secado em forno foi evacuado e enchido novamente com gás de argônio. O procedimento foi repetido por 3-4 vezes. Em temperatura ambiente o dioxano (3 ml) foi adicionado por uma seringa e desgaseificado pelo borbulhamento de argônio através de uma mistura. Então 2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropilbifenil (XPhos, 0,054 g, 0,112 mmol) e acetato de paládio (II) (0,009 g, 0,037 mmol) foram

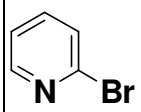
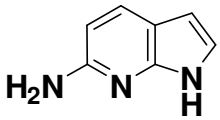
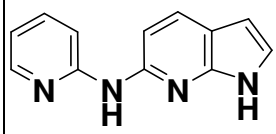
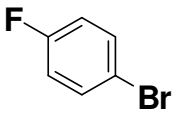
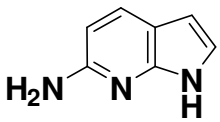
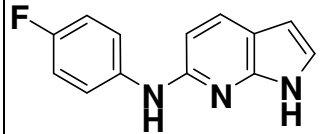
adicionados juntos. A mistura foi aquecida a 110º C por 1 minuto. A mistura de reação torna-se uma solução de cor vermelha clara. Então o composto do título do Exemplo Preparativo 3 (0,050 g, 0,375 mmol), comercialmente disponível 6-bromo-1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina (0,132 g, 0,375 mmol) e terc-butóxido de sódio (0,12 g, 1,25 mmol) foram adicionados juntos sob uma atmosfera de argônio. A mistura de reação foi aquecida a 110º C por 2 horas. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (150 ml). A fase orgânica foi lavada com água, salmoura e foi secada em Na_2SO_4. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica usando-se acetato de etila para produzir o composto do título (0,045 g, 30 %).

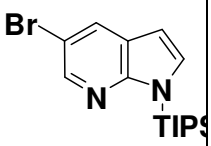
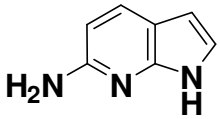
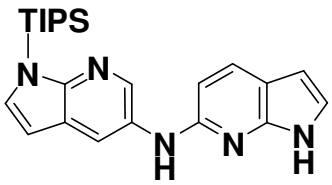
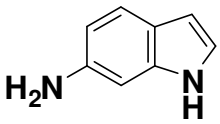
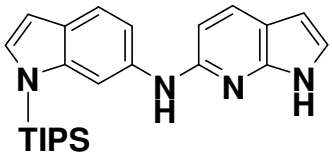
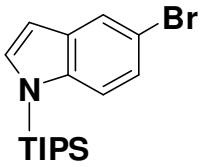
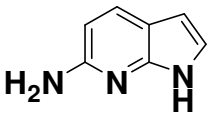
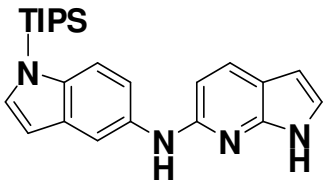
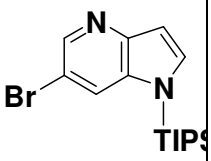
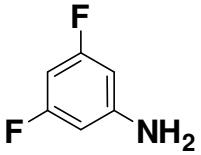
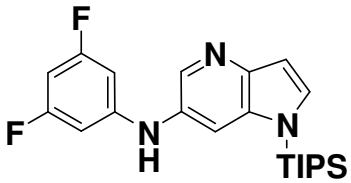
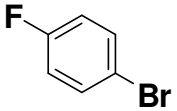
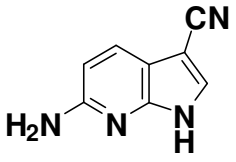
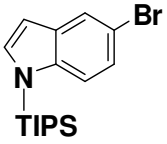
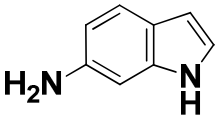
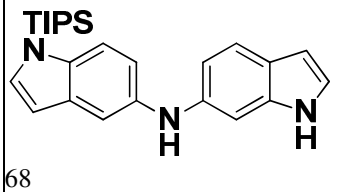
[00654] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,13 (d, 18H), 1,61-1,68 (m, 3H), 6,35 (dd, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 7,10 (brs, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,27 (s, 2H)

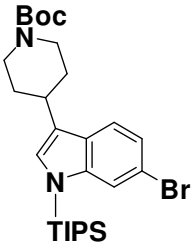
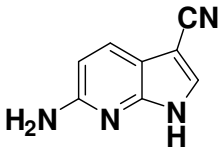
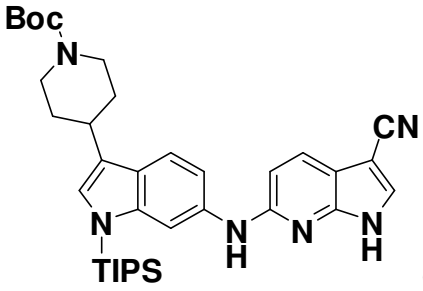
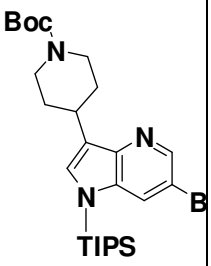
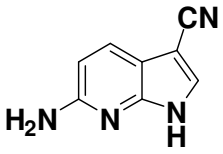
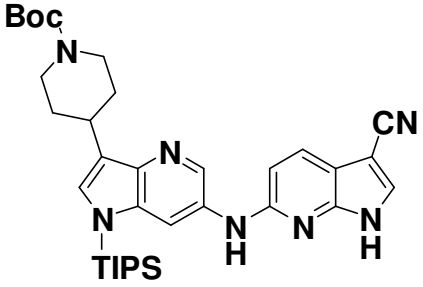
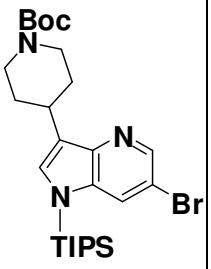
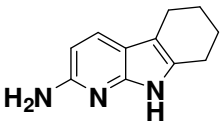
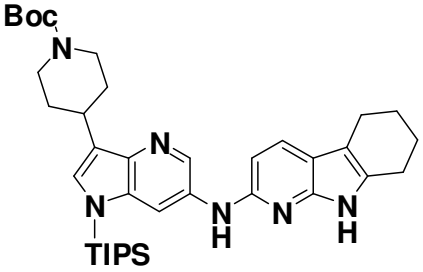
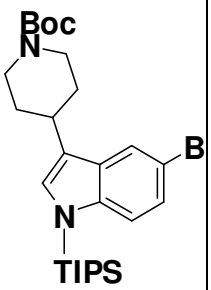
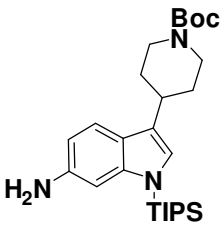
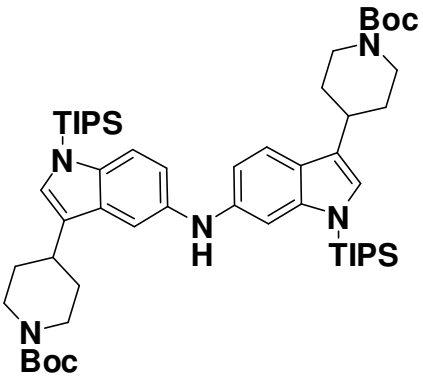
Exemplo Preparativos 61 a 140

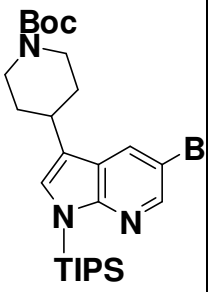
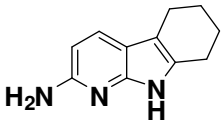
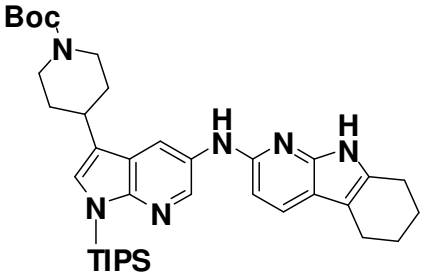
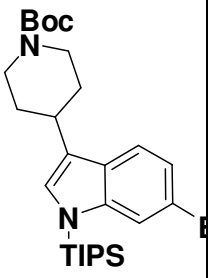
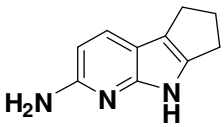
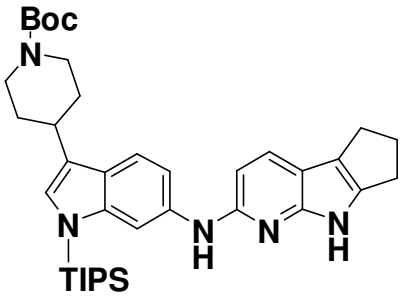
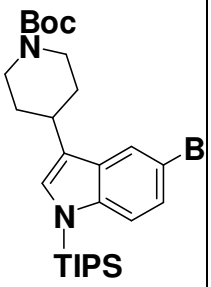
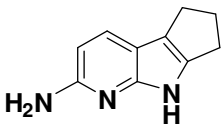
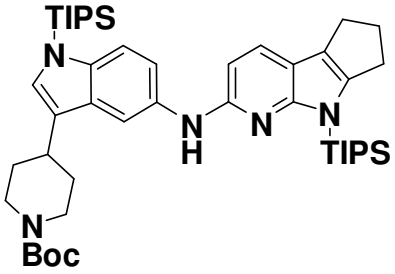
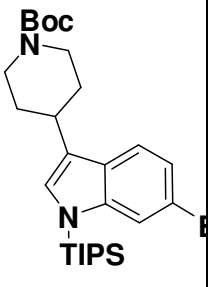
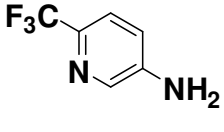
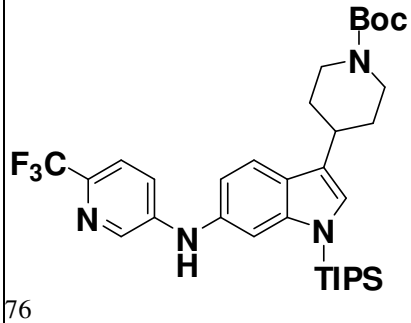
[00655] Seguindo o procedimento de ligação de Pd descrito no Exemplo Preparativo 57, exceto usando-se os derivados de bromo e aminas indicados na tabela abaixo, os seguintes compostos foram preparados.

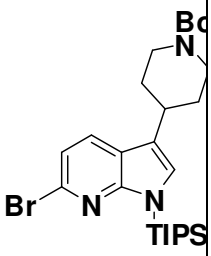
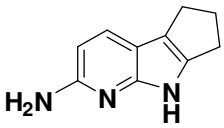
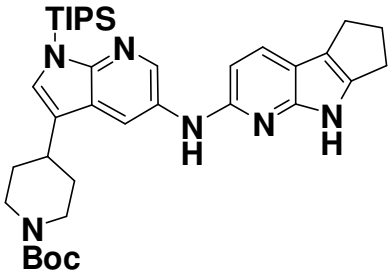
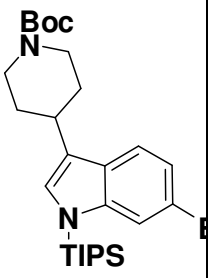
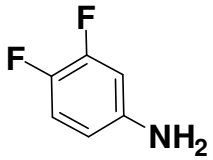
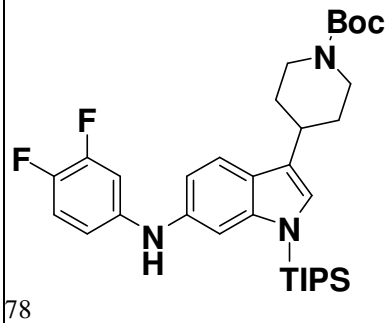
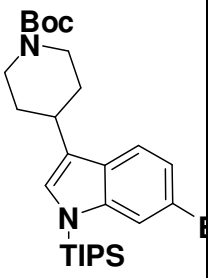
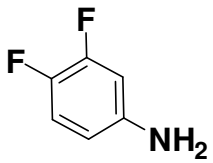
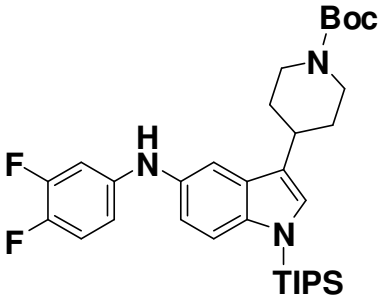
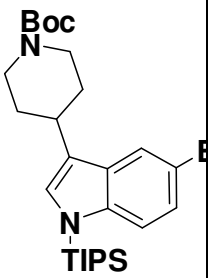
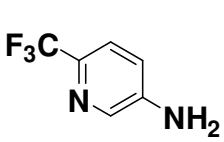
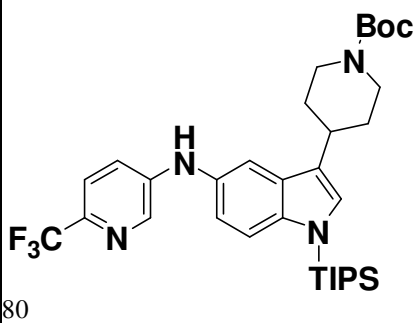
Tabela 1:

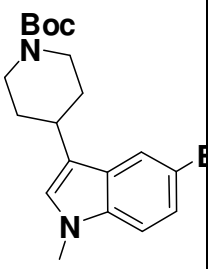
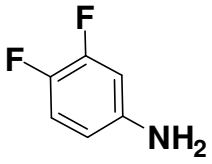
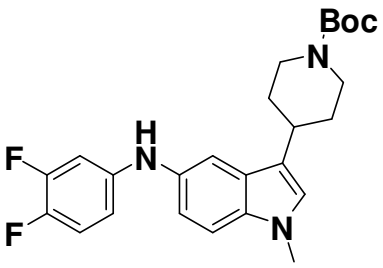
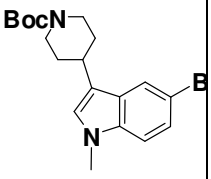
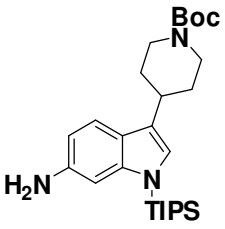
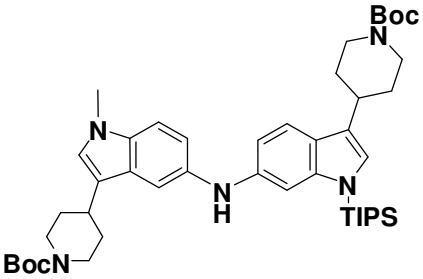
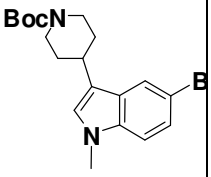
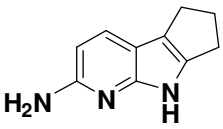
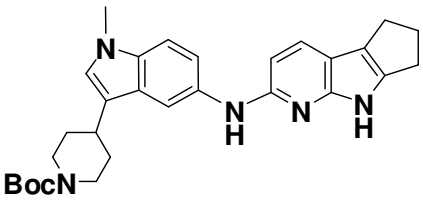
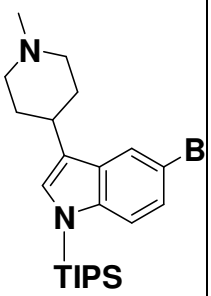
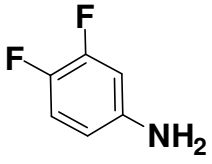
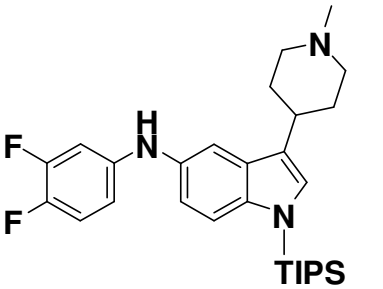
Derivado de bromo	Amina	Exemplo Preparativo do produto	1. Rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MS (ESI) m/z
		 61	1. 39 % 2. 10,6 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,3 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,45 (dd, 1H)
		 62	1. 47 % 2. δ = 8,63 (brs, 1H), 7,42 (dd, 2H), 7,06 (m, 2H), 6,58 (d, 1H), 6,41(brs, 2H).

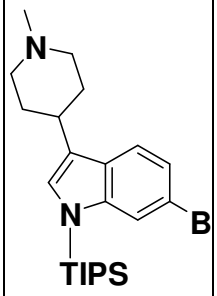
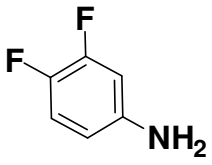
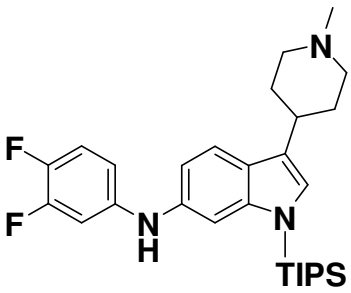
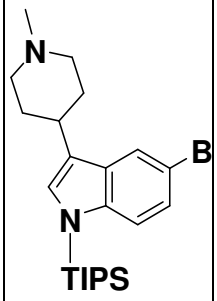
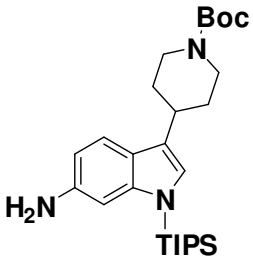
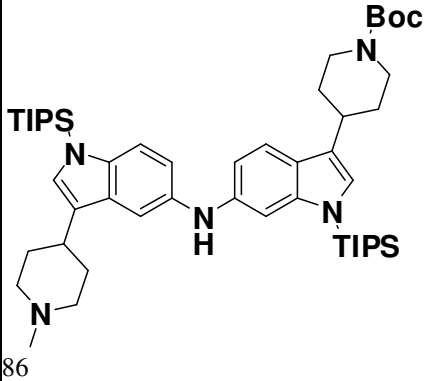
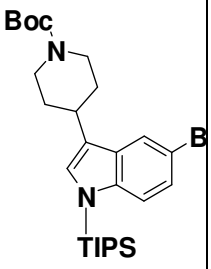
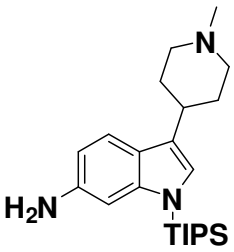
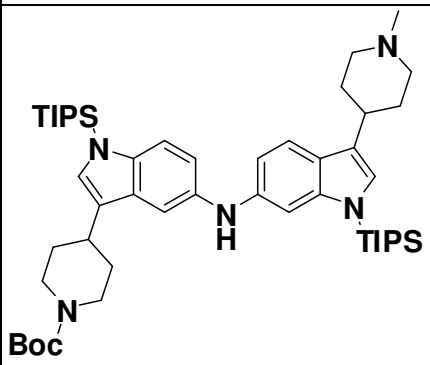
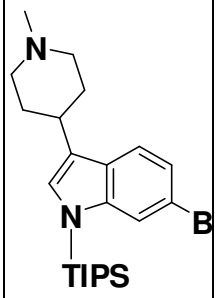
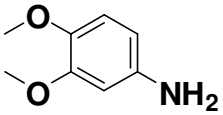
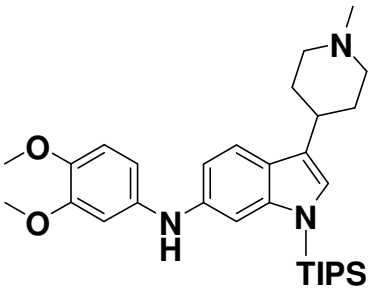
Derivado de bromo	Amina	Exemplo Preparativo do produto	1. Rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MS (ESI) m/z
		 63	1. 6 % 2. δ = 8,37 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,96 (brs, 1H), 6,59 (d, 1H) 6,52 (d, 1H) 6,41 (brs, 1H), 6,37 (dd, 1H), 1,90 (m 3H), 1,16 (d, 18H).
		 64	1. 14 % 2. δ = 8,89 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 1,71 (m, 3H), 1,19 (d, 18H).
		 65	1. 17 % 2. δ = 8,89 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,66 (d,1H), 6,59 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,35 (d, 1H),1,68-1,76 (m, 3H), 1,17 (d, 18H). 3. 405
		 66	1. 50 % 2. δ = 8,34 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,40 (m, 2H), 6,28 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 1,66 (m, 3H), 1,17 (d, 18H).
	 67		1. 94 % 3. 252
		 68	1,17 % 2. δ = 7,92 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 1,70 (m, 3H), 1,14 (d, 18H). 3. 404

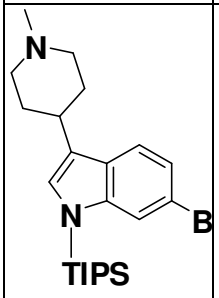
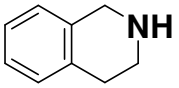
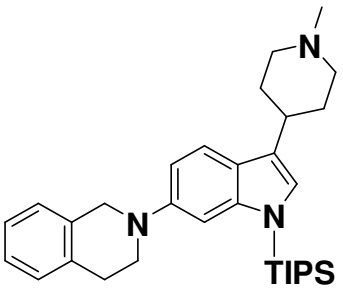
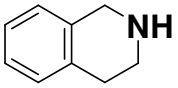
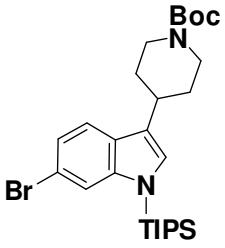
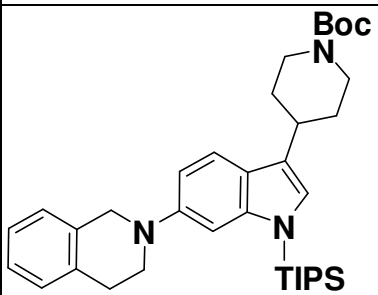
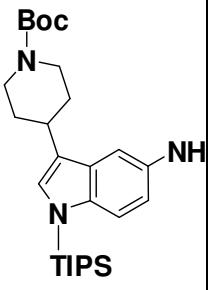
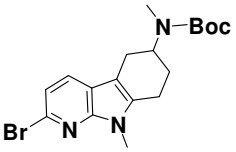
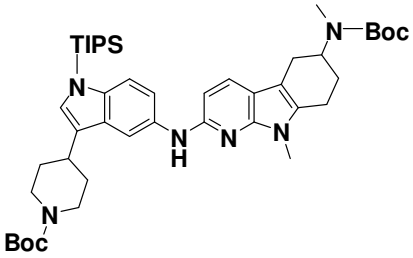
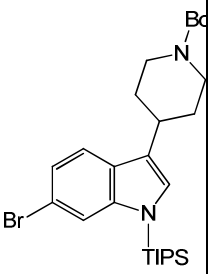
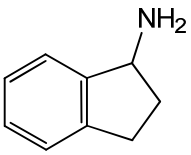
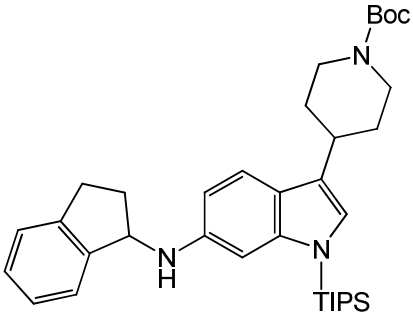
Derivado de bromo	Amina	Exemplo Preparativo do produto	1. Rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MS (ESI) m/z
		 69	1. 30 % 2. δ = 10,5 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,23-4,24 (m, 2H), 2,90-2,93 (m, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,61-1,64 (m, 5H), 1,49 (s, 9H), 1,12 (d, 18H).
		 70	1,17,6 % 2. δ = 8,62 (brs, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 4,13-4,15 (m, 2H), 3,1-3,2 (m, 2H), 2,8-2,9 (m, 2H), 2,0-2,1 (m, 2H), 1,55-1,60 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,08 (d, 18H).
		 71	1. 13 % 2. δ = 8,37 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,54 (d, 1H) 7,09 (s, 1H) 6,51 (d, 1H),6,44 (s, 1H), 4,20-4,22 (m, 2H), 3,16-3,22 (m, 1H), 2,90-2,96 (m, 2H), 2,61- 2. 68 (m, 4H), 2,13 (m, 2H), 1,83-1,88 (4H), 1,60-1,66 (m, 5H) 1,47 (s, 9H), 1,12 (d, 18H).
		 72	1. 75 % 2. δ = 7,47 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,81 (s, 1H) 4,23 (m, 4H), 2,88-2,91 (m, 6H), 2,02-2,07 (m, 4H), 1,64-1,68 (m, 8H), 1,54 (s, 9H), 1,52 (s, 9H), 1,17 (d, 18H), 1,06 (d, 18H). 3. 927

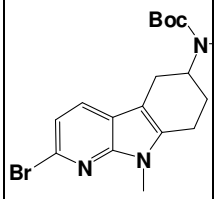
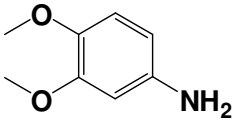
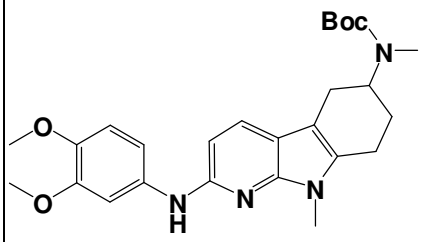
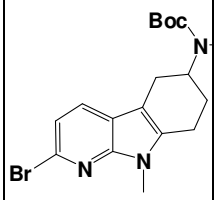
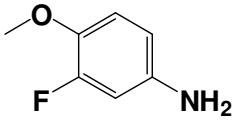
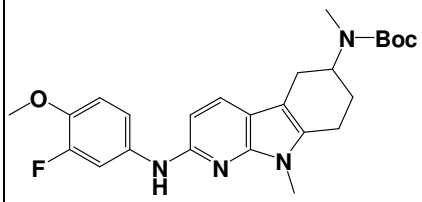
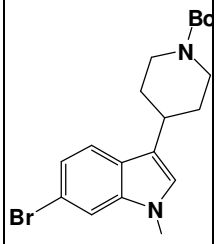
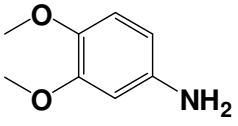
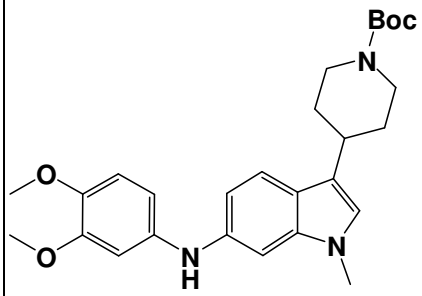
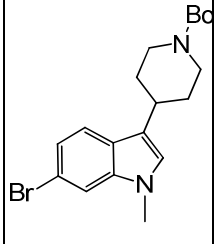
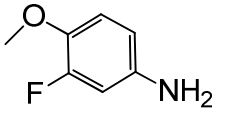
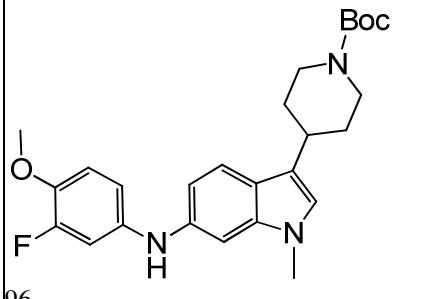
Derivado de bromo	Amina	Exemplo Preparativo do produto	1. Rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MS (ESI) m/z
		 73	1. 30 % 2. δ = 8,56 (brs, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,47 (d, 1H), 4,23-4,25 (m, 2H), 2,87-2,92 (m, 2H), 2,69-2,71 (m, 2H), 2,63 (bs, 2H) 1,84-1,99 (m, 12H), 1,52 (s, 9H), 1,13 (d, 18H) 3. 643
		 74	1. 18 % 2. δ = 9,4 (brs, 1H), 8,52 (brs, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,01-7,04 (m, 2H), 6,70 (d, 1H), 4,20-4,25 (m, 2H), 2,89-3,0 (m, 5H), 2,63-2,64 (m,, 2H), 2,18-2,24 (m 2H), 2,04-2,07 (m, 2H), 1,65-1,70 (m 6H), 1,51 (s, 9H), 1,15 (d, 18H).
		 75	1. 21 % 2. δ = 8,33 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,20-4,25 (m, 2H), 2,84-2,92 (m, 4H), 2,77 (t, 2H), 2,45-2,49 (m, 2H), 2,01-2,05 (m, 2H), 1,63-1,72 (m, 6H), 1,49 (s, 9H), 1,15 (d, 18H).
		 76	1. 31 % 2. δ = 8,30 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,26-7,31 (m, 2H), 6,91-6,99 (m, 2H), 6,04 (brs, 1H) 4,25-4,28 (m, 2H), 2,93-2,97 (m, 3H), 2,04-2,08 (m, 2H), 1,63-1,70 (m, 5H), 1,51 (s, 9H), 1,14 (d, 18H).

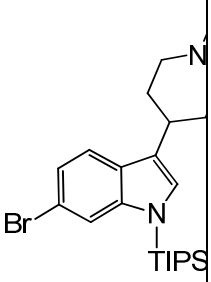
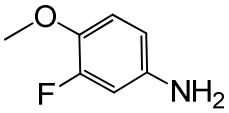
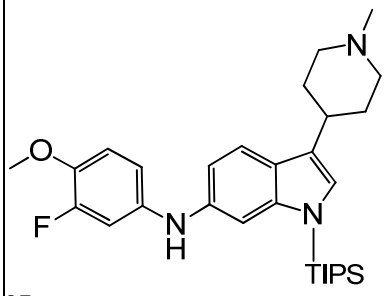
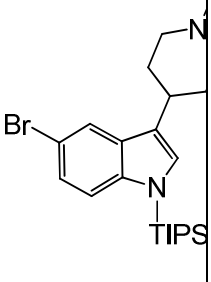
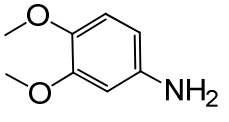
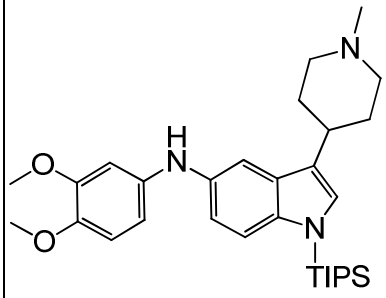
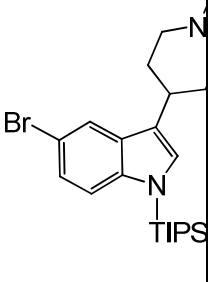
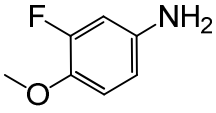
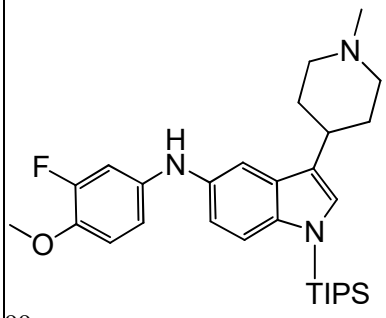
Derivado de bromo	Amina	Exemplo Preparativo do produto	1. Rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MS (ESI) m/z
		 77	1. 2. δ = 8,4 (brs, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,50 (d, 1H), 4,21-4,27 (m, 2H), 2,85-2,92 (m, 6H), 2,77-2,81 (m, 2H), 2,42-2,50 (m, 2H), 1,99-2,02 (m, 2H), 1,68-1,73 (m, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,13 (d, 18H).
		 78	1. 75 % 2. δ = 7,54 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,00-7,04 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,82-6,87 (m, 1H), 6,61-6,66 (m, 1H), 5,64 (brs, 1H), 42,4-4,25 (m, 2H), 2,92-2,95 (m, 3H), 2,04-2,07 (m 2H), 1,61-1,67 (m, 5H), 1,51 (s, 9H), 1,14 (d, 18H).
		 79	1. 55 % 2. δ = 7,42 (d, 1H), 7,33 (brs, 1H), 6,94-7,03 (m, 3H), 6,74 (ddd, 1H), 6,57 (m, 1H), 6,57 (d, H), 4,22—4,25 (m, 2H), 2,87-2,93 (m, 3H), 2,01 (d, 2H), 1,61-1,72 (m, 5H), 1,50 (s, 9H), 1,15 (d, 18H). 3. MS (ESI): m/z (MH) 584,171
		 80	1. 22 % 2. δ = 8,30 (s, 1H), 7,43-7,49 (m, 3H), 7,22 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,24 - 4,25 (m, 2H), 2,87-2,94 (m, 3H), 2,01-2,04 (m, 2H), 1,66-1,73 (m, 5H), 1,50 (s, 9H), 1,17 (d, 18H). 3. 617,16

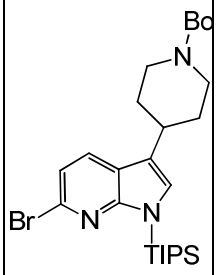
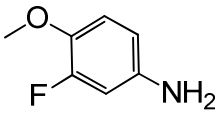
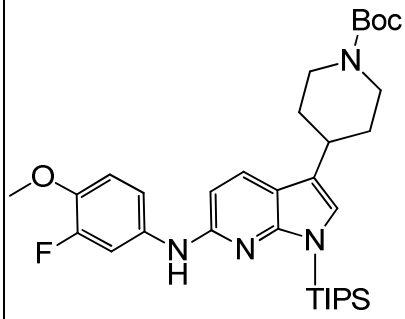
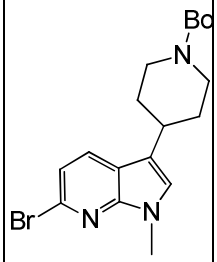
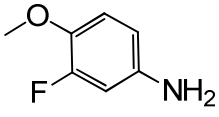
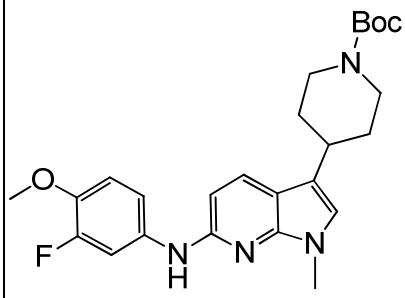
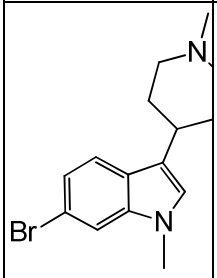
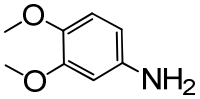
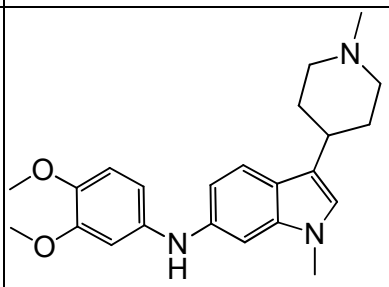
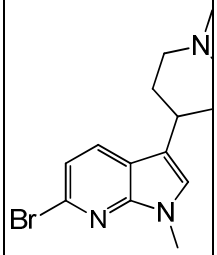
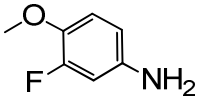
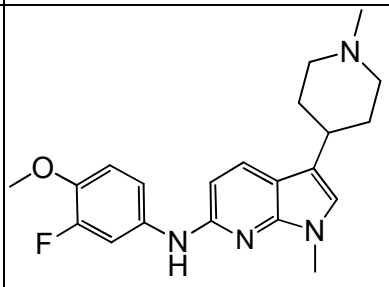
Derivado de bromo	Amina	Exemplo Preparativo do produto	1. Rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MS (ESI) m/z
		 81	1. 71 % 2. δ = 7,37 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,97 (abq, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,68 (ddd, 1H), 6,53 (d, 1H), 5,61 (brs, 1H), 4,24 (brs, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,86-2,95 (m, 3H), 2,0-2,03 (m, 2H), 1,86-1,89 (m, 2H), 1,50 (s, 9H). 3. 442
		 82	1. 78 % 3. 785,41
		 83	1. 17 % 2. δ = 8,48 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,52 (d,1H), 6,33 (s, 1H), 4,17-4,22 (brs, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,76-2,91(m, 5H), 2,44-2,47 (m, 2H), 1,99-2,07 (m, 2H), 1,65-1,71 (m, 2H), 1,49 (s, 9H). 3. 486
		 84	1. 51 % 2. δ = 7,41 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,93-7,02 (m, 3H), 6,74 (ddd, 1H), 6,56-6,58 (m, 1H), 5,57 (s, 1H), 2,99 (d, 2H), 2,71-2,78 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,15 (t, 1H), 2,04 (d, 2H), 1,85-1,88 (m, 2H), 1,64-1,71 (m, 3H), 1,14 (d, 18H). 3. 499

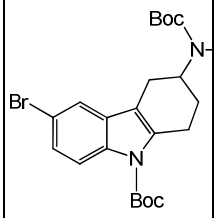
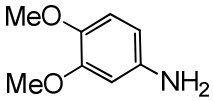
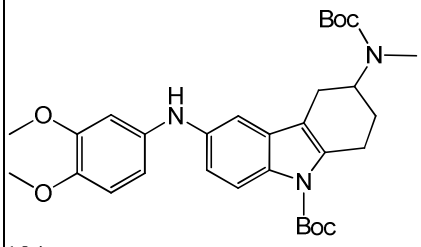
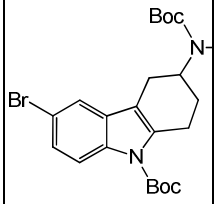
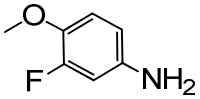
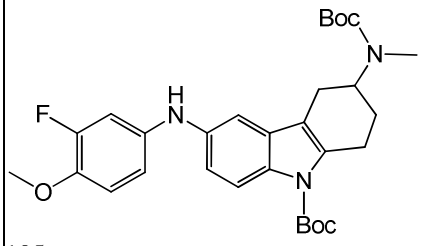
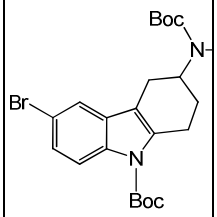
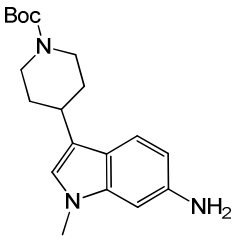
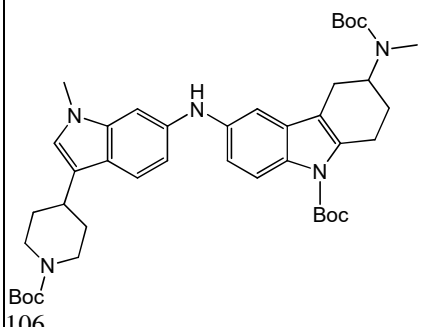
Derivado de bromo	Amina	Exemplo Preparativo do produto	1. Rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MS (ESI) m/z
		 85	1. 47 % 2. δ = 7,54 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,96-7,03 (m, 2H), 6,77-6,86 (m, 2H), 6,60-6,61 (m, 1H), 5,63 (s, 1H), 3,00 (d, 2H), 2,76-2,82 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,17 (t, 2H) 2,07-2,10 (m, 2H), 1,87-1,93 (m, 2H), 1,58-1,66 (m, 3H), 1,13 (d, 18H).
		 86	1,79 % 3. 841, 842
		 87	1. 48 % 3. 841, 842
		 88	1. 63 % 2. δ = 7,49 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,90 (s,1H), 6,84 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,59 (d, 1H), 5,50 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,02 (d, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,17-2,22 (m, 2H), 2,07-2,10 (m, 2H), 1,88-1,91 (m, 2H), 1,56-1,63 (m, 3H), 1,11 (d, 18H). 3. 523

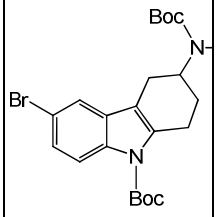
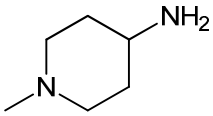
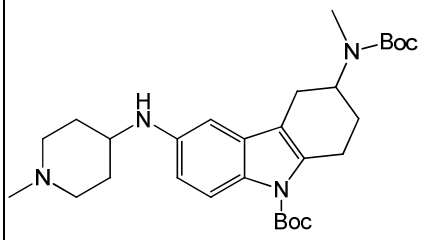
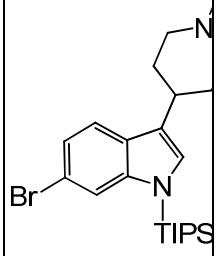
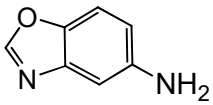
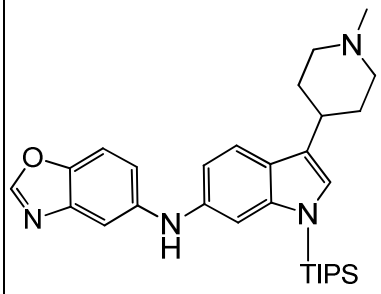
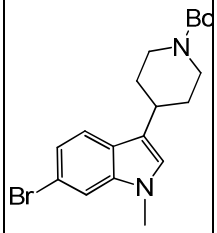
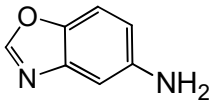
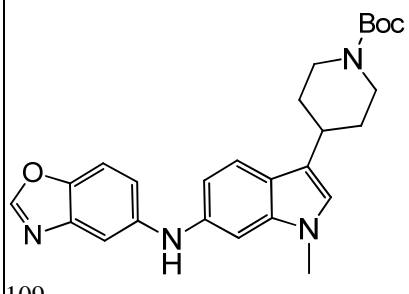
Derivado de bromo	Amina	Exemplo Preparativo do produto	1. Rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MS (ESI) m/z
		 89	1. 45 % 3. 501
		 90	1. 45 % 3. 587
		 91	1. 55 % (DMSO-d_6): δ = 8,73 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,52 (d, 1H),4,10-4,10-4,13 (m, 3H), 3,65 (s, 3H), 2,67-2,91 (m, 10H), 1,93-2,01 (m, 4H), 1,63-1,75 (m, 5H), 1,42 (s, 18H), 1,08 (d, 18H). 3. 785
		 92	29 % 2. ($CDCl_3$) δ 7,45-7,40 (m, 2H), 7,32 – 7,21 (m, 3H), 6,80-6,78 (m,2H), 6,59 (d, 1H), 5,02 (t, 1H), 4,27 – 4,22 (m,2H), 3,87 (s, 1H), 3,10 – 3,03 (m, 1H),2,98 – 2,89 (m, 5H), 2,59-2,51 (m, 1H), 2,07-2,04 (m, 3H), 1,69-1,58 (m, 6H), 1,51 (s,9H), 1,15 (d, 18H).

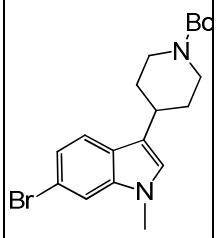
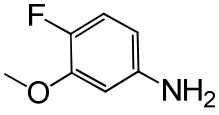
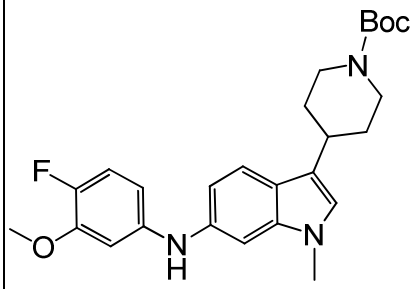
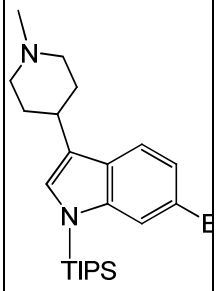
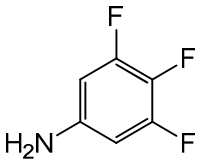
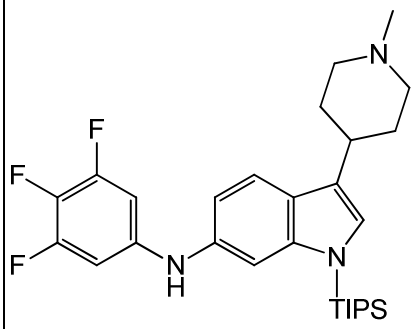
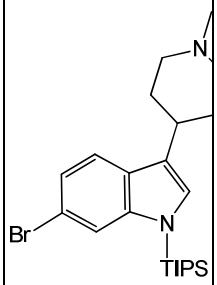
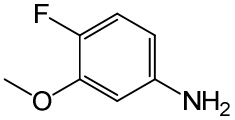
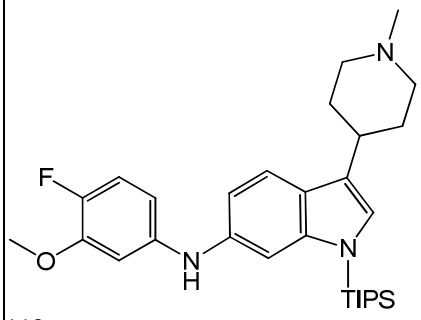
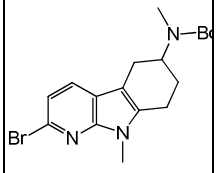
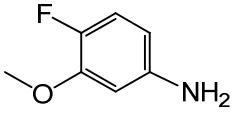
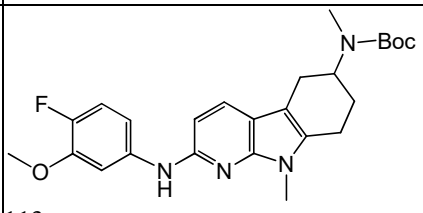
Derivado de bromo	Amina	Exemplo Preparativo do produto	1. Rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MS (ESI) m/z
		 93	1,51 % 2. ($CDCl_3$) δ 7,56 (d,1H), 7,32 (s, 1H), 6,88-6,84 (m, 2H), 6,51 (d,1H), 4,58-4,46 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,87-2,72 (s, 3H), 2,06 - 2,04 (m, 2H), 1,66-1,58 (s, 1H), 1,50 (s, 9H).
		 94	1,22 % 2.($CDCl_3$) δ 7,57-7,53 (m, 2H), 7,06 (d,1H), 6,95-6,91 (m, 1H), 6,50 (d,1H), 6,39 (s, 1H), 4,44 -4,42 (m 1H), 3,90 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,87 (s. 6H), 2,2,82-2,78 (m, 1H), 2,05 (s, 2H), 1,51 (s, 9H).
		 95	1,65 % 2. (DMSO-d_6) δ 7,49 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,83 (dd,1H), 6,79 (d,1H), 6,70 (dd,1H), 4,11 (d, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,99-2,94 (m, 3H), 1,99 (d, 2H), 1,49 (s, 11H). 3. 466,7 (M+H).
		 96	1,75 % 2. ($CDCl_3$): δ = 7,51 (d, 1H), 6,98-6,75 (m, 6H), 4,25 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,97-2,87 (m, 2H), 2,04-2,01 (m, 2H), 1,74-1,62 (m, 3H), 1,51 (s, 9H). 3. 454,61 (M+H).

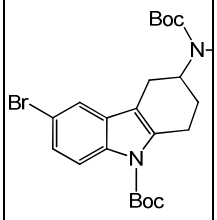
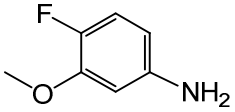
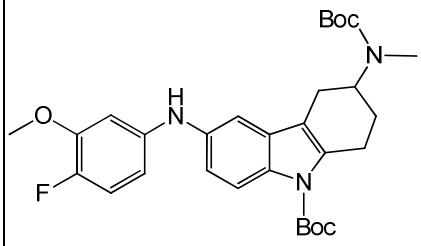
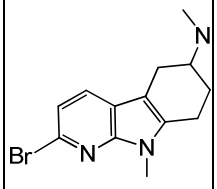
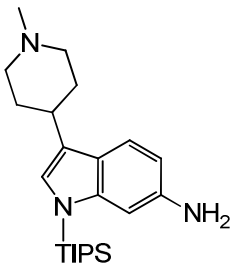
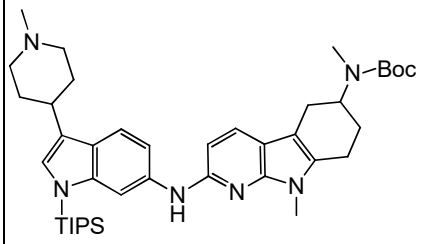
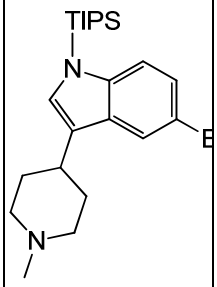
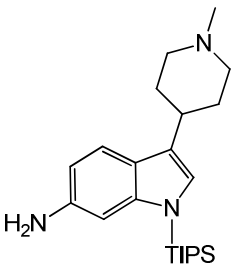
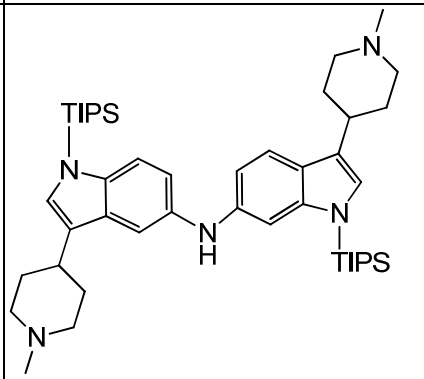
Derivado de bromo	Amina	Exemplo Preparativo do produto	1. Rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MS (ESI) m/z
		97 	1. 46 % 2. ($CDCl_3$) δ 7,62 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,99 – 6,89 (m, 1H), 6,80-6,78 (m,1H), 5,64 (s, 1H), 5,64 (s), 3,97 (s, 3H), 3,16 – 3,13 (m, 2H), 2,93 – 2,90 (m, 1H), 2,33-2,31 (m, 2H), 2,21-2,18 (m, 2H), 2,03- 2,0 (m, 2H), 1,73 – 1,69 (m, 3H), 1,23 (d, 18H). 3. 510,68 (M+H).
		98 	1. 56 % 2. ($CDCl_3$) δ 7,60 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,01 (s,1H), 6,85-6,80 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,52-6,50 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,15 – 3,08 (m, 2H), 2,79-2,68 (m, 2H), 2,01-1,97 (m, 2H), 1,84 – 1,78 (m, 2H), 1,76 – 1,65 (m, 2H), 1,09 (d,18H).
		99 	1. 45 % 2. ($CDCl_3$): δ = 7,40 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,94 – 6,83 (m, 2H), 6,78 (d,1H), 6,66 (d,1H), 3,86 (s, 3H), 3,12 (d, 2H), 2,78 (t, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,29 (t, 2H), 2,10 – 1,91 (m, 4H), 1,71-1,63 (m,3H), 1,14 (d, 18H). 3. 510,7 (M+H)

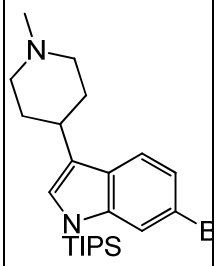
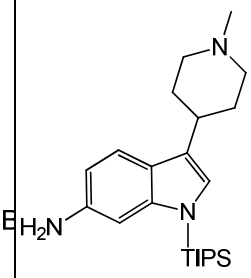
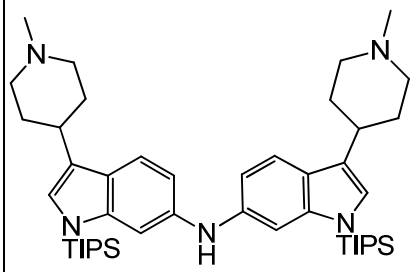
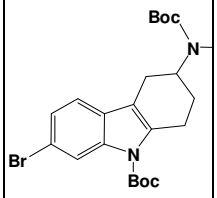
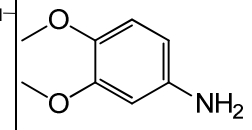
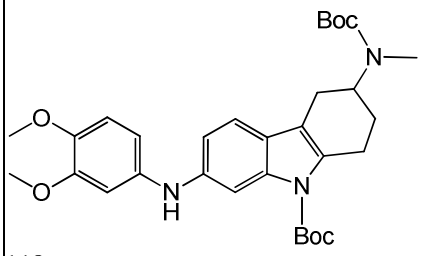
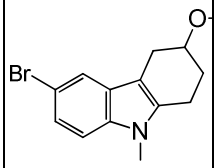
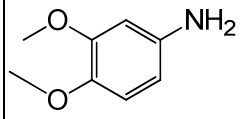
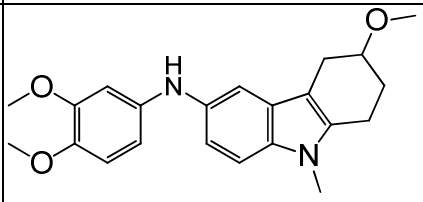
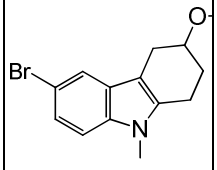
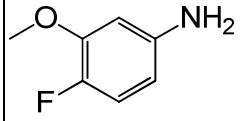
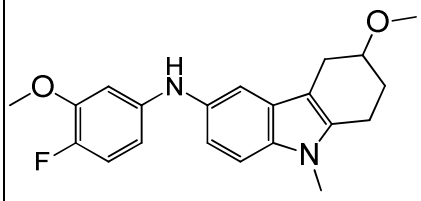
Derivado de bromo	Amina	Exemplo Preparativo do produto	1. Rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MS (ESI) m/z
		 100	1. 39 % 2. ($CDCl_3$): δ = 7,70 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 6,94 -6,78 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,50 (d,1H), 6,15 (s, 1H), 4,24-4,23 (m 1H), 3,91 (s, 3H), 2,90 – 2,80 (m., 3H), 2,02 – 1,99 (m, 2H), 1,86 – 1,78 (m, 3H), 1,69 – 1,66 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,11 (d,18H). 3. 597,67 (M+H).
		 101	1. 39 % 2. ($CDCl_3$): δ = 7,76-7,73 (m, 1H) 7,55 (brs, 1H), 7,07 (brs, 1H), 6,97-6,95 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,52-6,50 (m, 1H), 4,23-4,20 (m, 2H),3,91 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,89-2,87 (m, 4H), 2,00-1,97 (m, 2H), 1,66-1,63 (m, 2H),1,50 (s, 9H)
		 102	1,50 % 3. 380,7 (M+H).
		 103	57 %

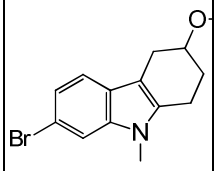
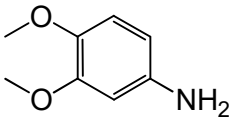
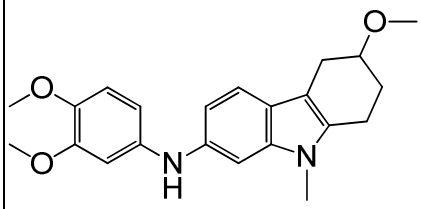
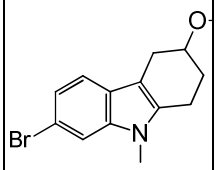
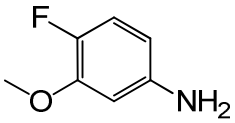
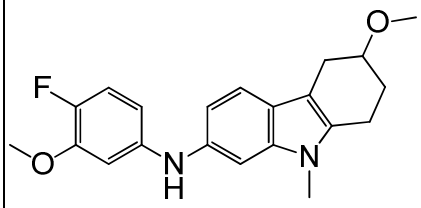
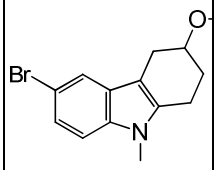
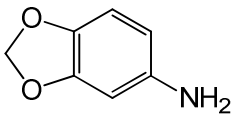
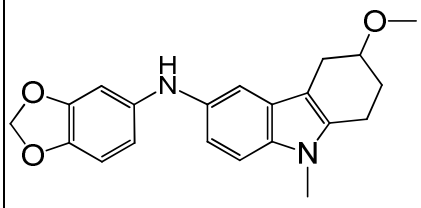
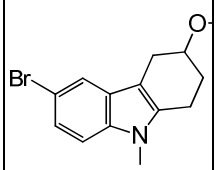
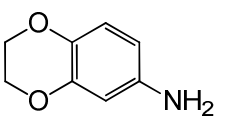
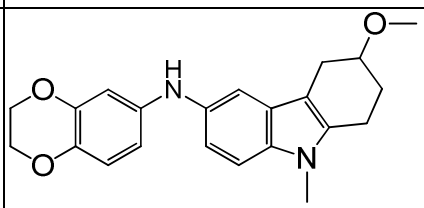
Derivado de bromo	Amina	Exemplo Preparativo do produto	1. Rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MS (ESI) m/z
		 104	1. 87 % 2. (DMSO-d_6): δ = 7,87 (d, 1H), 7,77(s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,62 (d, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,15-3,17 (m, 1H), 3,07-2,83 (m, 2H), 2,68-2,55 (m, 2H), 2,43-2,29 (m, 1H), 2,10-1,85 (m, 2H), 1,85-1,66 (m, 2H), 1,61(s, 9H) 1,42 (s, 9H). 3. 552,69 (M+H).
		 105	1,84 % 2. ($CDCl_3$): δ = 8,01 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,92-6,81(m, 2H), 6,77-6,71 (m, 2H), 5,57 (s, 1H), 4,53-4,29 (m, 1H), 4,76-4,17 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,28 (d, 1H) 3,18-2,95 (m, 1H), 2,81-2,52 (m, 2H), 2,21-1,87 (m, 2H), 1,68 (s, 9H), 1,5 (s, 9H). 3. 440,68 (M+H).
		 106	1,77 % 2. (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 8,01 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,11 (s,1H), 7,02-7,03 (m, 1H), 6,88-6,99 (d, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,25 (m, 3H),3,65 (s, 3H), 3,2-3,3 (m, 1H), 3,1-2,89 (m 4H), 2,85 (s, 3H), 2,78-2,55 (m, 3H), 2,18-1,84 (m, 6H) 1,68 (s, 9H), 1,52 (s, 9H), 1,50 (s, 9H). 3. 728,74 (M+H).

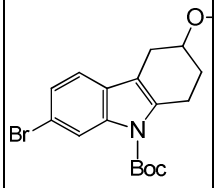
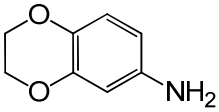
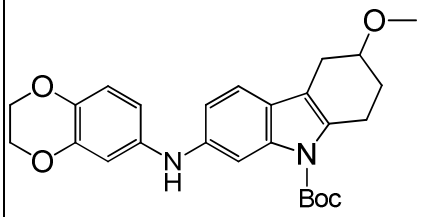
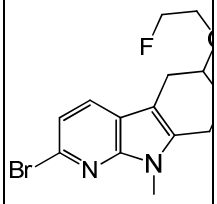
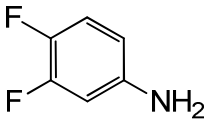
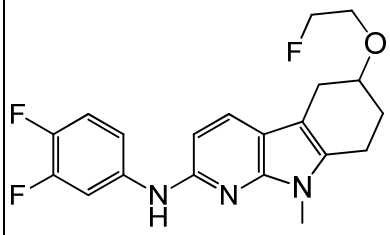
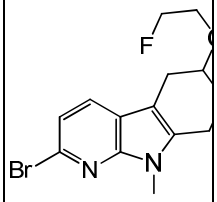
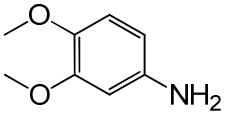
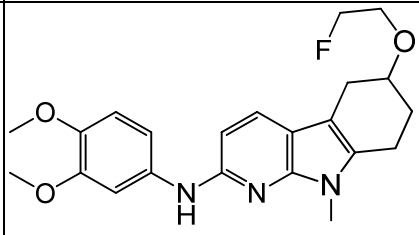
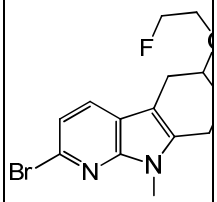
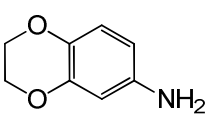
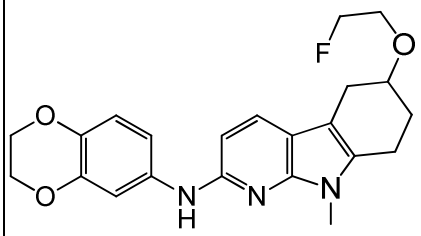
Derivado de bromo	Amina	Exemplo Preparativo do produto	1. Rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MS (ESI) m/z
		 107	1,59 % 2. ($CDCl_3$): δ = 7,89 (d, 1H), 6,61-6,57 (m, 2H), 4,32 (m, 1H), 3,34-3,24 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,65-2,72 (m,2H), 2,32 (s, 3H), 2,09-2,18 (m, 6H), 1,95-1,99 (m, 4H), 1,66 (s, 9H), 1,50 (s, 9H). 3. 513,71 (M+H).
		 108	1,40 % 2. ($CDCl_3$) δ 8,04 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,45 – 7,36 (m, 2H), 7,28-7,27 (m,1H), 7,08 (d, 1H), 6,98 – 6,88 (m, 2H), 5,76 (s, 1H), 4,14 (d, 1H), 3,13 – 3,11 (m, 2H), 2,88 – 2,77 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,29 – 2,24 (m, 2H), 2,14 – 1,99 (m, 4H), 1,63 – 1,59 (m, 3H), 1,13 (d, 18H). 3. 503,65 (M+H).
		 109	1,48 % 2. (DMSO-d_6) δ 8,60 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,36 (s. 1H), 7,12 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,95 (s,1H), 6,84 (d, 1H), 4,05 (m 1H), 3,63 (s, 3H), 3,07 – 2,70 (m,3H), 1,95-1,92 (m, 2H), 1,44 1,42 (m, 2H), 1,40 (s, 9H). 3. 447,7 (M+H).

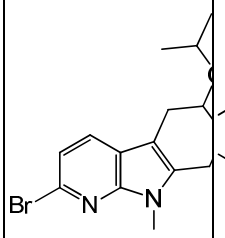
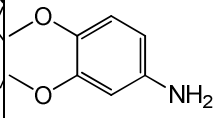
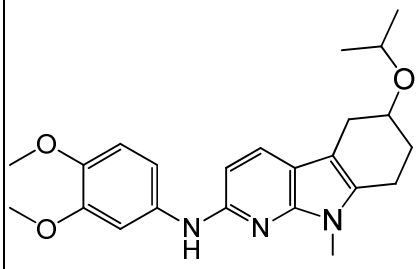
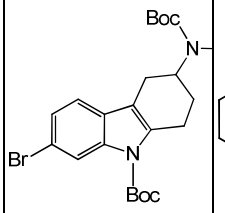
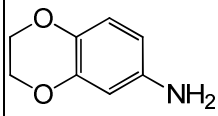
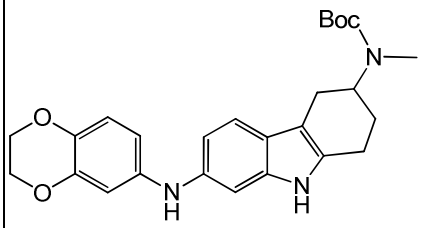
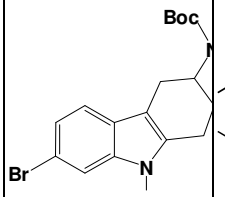
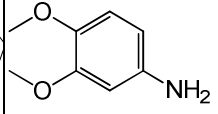
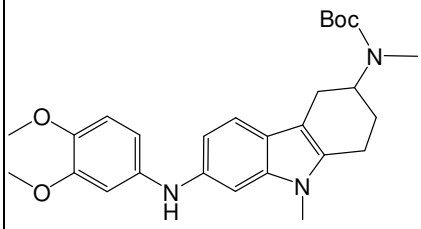
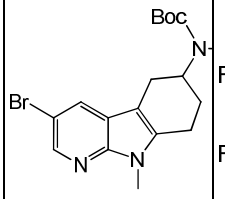
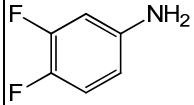
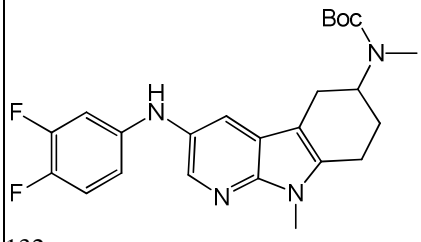
Derivado de bromo	Amina	Exemplo Preparativo do produto	1. Rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MS (ESI) m/z
		 110	1,73 % 2. ($CDCl_3$) δ 7,54 (d, 1H), 7,03 – 6,93 (m, 2H), 6,87 (dd, 1H), 6,78 – 6,70 (m, 2H), 6,55 (ddd, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,99 – 2,92 (m, 4H), 2,05 (d, 2H), 1,76-1,64 (m, 2H), 1,53 (s, 9H). 3. 454,69 (M+H).
		 111	1. 80 % 2. ($CDCl_3$) δ 7,57 (d, 1H), 7,27 (d,1H), 6,99 (s, 1H), 6,88-6,85 (m, 1H), 6,52 – 6,48 (m, 1H), 5,71 (s, 1H), 3,16-3,13 (m, 2H), 2,88-2,82 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,33 (t, 2H), 2,13 – 1,99 (m, 4H), 1,67 – 1,60 (m, 3H), 1,14 (d, 18H). 3. 516,67 (M+H).
		 112	1,74 % 2. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54 (d,1H), 7,20 (d,1H), 6,98 – 6,85 (m, 2H), 6,63 (dd,1H), 6,52 – 6,48 (m, 1H), 5,58 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,04-3,01 (m, 2H), 2,80 (tt,1H), 2,39 (s, 3H), 2,21-2,05 (m, 4H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,65-1,58 (m, 3H), 1,13 (d, 18H). 3. 510,75 (M+H)
		 113	1. 76 % 3. 455,66 (M+H)

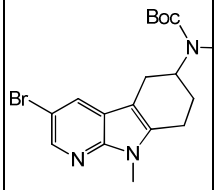
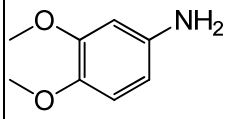
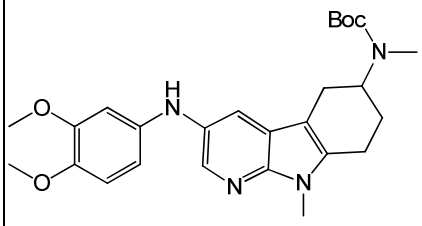
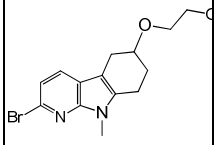
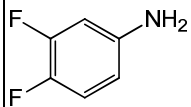
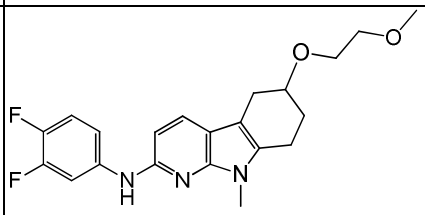
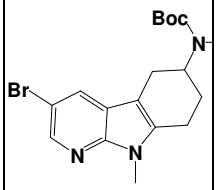
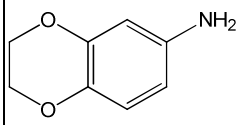
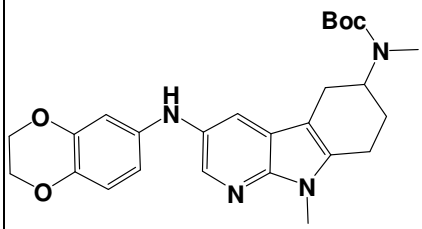
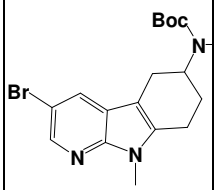
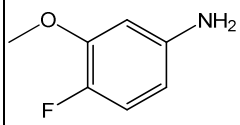
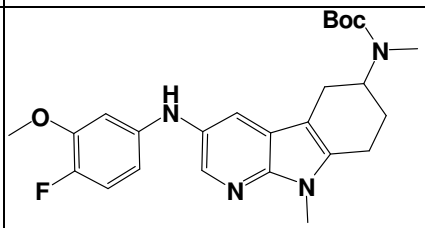
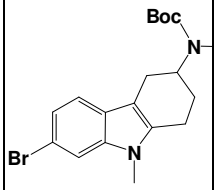
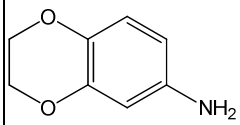
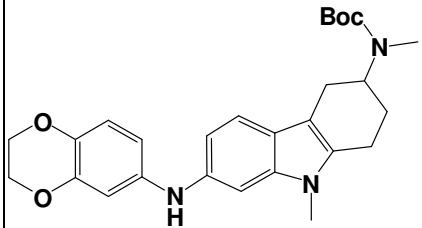
Derivado de bromo	Amina	Exemplo Preparativo do produto	1. Rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MS (ESI) m/z
		 114	1,80 % 2. ($CDCl_3$): δ = 8,03 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,97 (dd, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,55-6,51 (m, 1H), 5,58 (brs, 1H), 4,66-4,28 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,28 (dd, 1H), 3,18-2,97 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,80-2,56 (m, 1H), 2,19-1,89 (m, 1H), 1,68 (s, 9H),1,5 (s, 9H). 3. 540,68 (M+H).
		 115	1,74 % 2. ($CDCl_3$): δ = 7,57 (d, 1H), 7,54 (d,1H), 7,05-7,0 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,65 (d,1H), 6,43 (s,1H), 3,73 (s, 3H),3,66 (s, 3H), 3,02-2,99 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,83-2,77 (m,2H), 2,37 (s, 3H), 2,19-2,04 (m, 6H), 1,88-1,83 (m, 2H), 1,83-1,65 (m, 5H),1,51 (s, 9H), 1,13 (d,18H). 3. 699,68 (M+H)
		 116	1. 46 % 3. 752,7 (M+H)

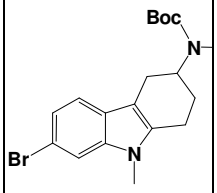
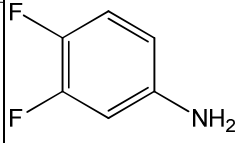
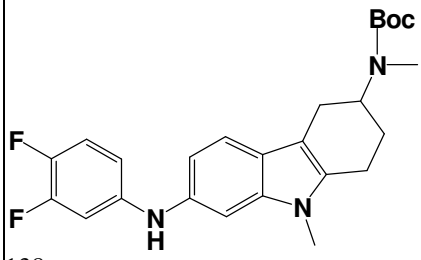
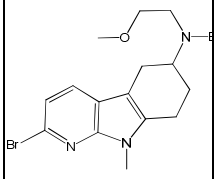
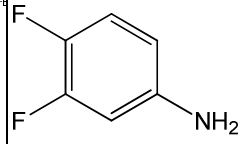
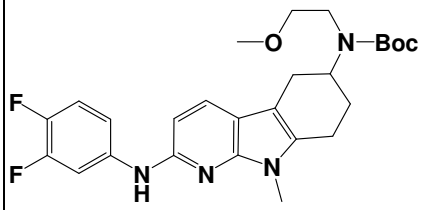
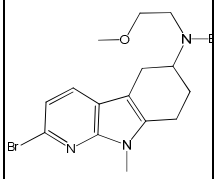
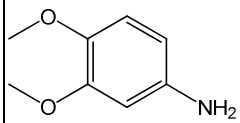
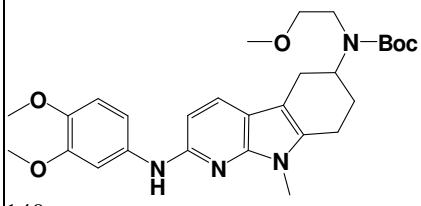
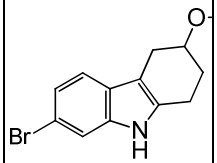
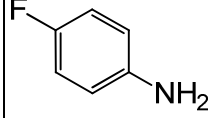
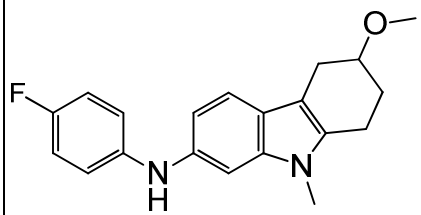
Derivado de bromo	Amina	Exemplo Preparativo do produto	1. Rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MS (ESI) m/z
		 117	1,84 % 2. ($CDCl_3$): δ = 7,45 (d, 2H), 7,07 (s, 2H),6,96 (d, 2H), 6,88 (s, 2H), 5,63 (brs 1H),3,07-3,05 (m, 4H), 2,83-,2,80 (m, 2H) 2,42 (s, 6H), 2,26-2,21 (m, 4H), 1,95-1,92 (m, 4H), 1,61-1,57 (m, 6H), 1,11 (d,36H). 3. 754,7 (M+H).
		 118	1. 75 % 2. ($CDCl_3$) δ 7,86 (d, 1H), 7,24 (d,1H), 6,92 – 6,90 (m, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,77 (d,1H), 6,67 (dd,1H), 5,59 (s, 1H), 4,52 – 4,32 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,25 (dd,1H), 3,11 – 2,98 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,83 – 2,60 (m, 3H), 2,05 – 1,86 (m, 2H), 1,60 (s, 9H), 1,51 (s, 9H). 3. 552,67 (M+H)
		 119	1,88 %
		 120	1,60 %. 2. (DMSO-d_6) δ 7,26 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,01 – 6,89 (m, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,64 (d,1H), 6,39 (d, 1H), 3,82 – 3,58 (m, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,91 (dd,1H), 2,85 – 2,61 (m, 3H), 2,09 – 2,05 (m, 1H), 1,88-1,82 (m, 1H). 3,355,72 (M+H)

Derivado de bromo	Amina	Exemplo Preparativo do produto	1. Rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MS (ESI) m/z
		 121	1,66 % 2. ($CDCl_3$): δ 7,37 (d,1H), 6,96 (d,1H), 6,84-6,79 (m, 2H), 6,71 (d,1H), 6,60 (dd, 1H), 5,57-5,55 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,77-3,69 (m, 1H), 3,13 (dd, 1H), 2,89-2,86 (m, 1H), 2,76-,2,70 (m, 2H), 2,22-2,18 (m, 1H), 2,05-2,02 (m, 1H). 3.
		 122	1,79 % 2. (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 7,41 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,67 (dd,1H), 6,55 – 6,41 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,79-3,77 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,13 (dd, 1H), 2,91-2,86 (m, 1H), 2,80 – 2,72 (m, 2H), 2,23-2,19 (m, 1H), 2,08-2,03 (m, 1H).
		 123	1,48 % 2. ($CDCl_3$) δ: 7,20 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,57 (brs, 1H), 6,39 (brs, 1H), 5,91 (brs, 2H), 3,79-3,74 (m, 1H), 3,66 (brs, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,09-3,06 (m, 1H), 2,92-2,86 (m, 1H), 2,80-2,69 (m, 2H), 2,23-2,17 (m, 1H), 2,09-2,00 (m, 1H).
		 124	1. 48 %

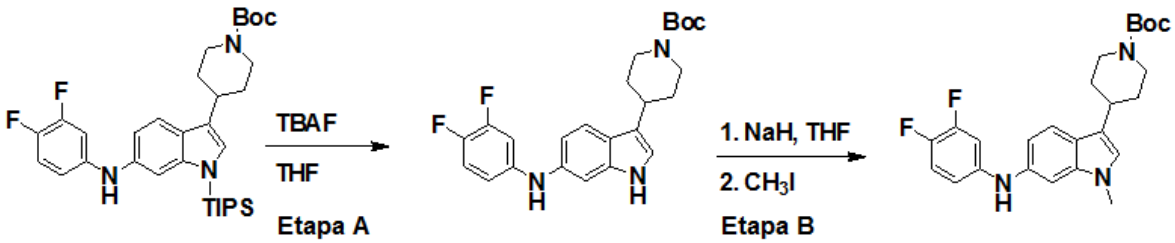
Derivado de bromo	Amina	Exemplo Preparativo do produto	1. Rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MS (ESI) m/z
		 125	1. 78 % 2. (DMSO-d_6) δ 7,85 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,86 (dd,1H), 6,75 (d, 1H), 6,68 – 6,48 (m, 2H), 4,20 (dd, 4H), 3,68 (m, 1H), 3,33 (s, 4H), 3,02-2,90 (m, 2H), 2,03-2,0 (m, 1H), 1,84-1,83 (m,1H),1,57 (s, 9H).
		 126	1,98 % 2. ($CDCl_3$) δ 7,81 – 7,67 (m, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,15 – 6,95 (m, 2H), 6,51 (d,1H), 6,35 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,56 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,83 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,10 (d,1H), 2,94-2,92 (m, 1H), 2,86 – 2,63 (m, 2H), 2,25 – 2,19 (m, 1H), 2,09 – 1,96 (m, 1H).
		 127	1. 70 %
		 128	1. 52 % 2. ($CDCl_3$) δ 7,55 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,89 – 6,78 (m, 2H), 6,55 (d, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,68 (t, 1H), 4,56 (t, 1H), 4,37 – 4,23 (m,4H), 3,91-3,88 (m, 2H), 3,84-3,81 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,08 (dd, 1H), 2,89 (dt, 1H), 2,85 – 2,61 (m, 2H), 2,31 – 2,17 (m, 1H), 2,11 – 1,93 (m, 2H).

Derivado de bromo	Amina	Exemplo Preparativo do produto	1. Rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MS (ESI) m/z
		 129	1,82 % 2. ($CDCl_3$) δ 7,56 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,87 (m, 2H), 6,51 (d, 1H), 6,30 (brs, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,05 – 3,01 (m, 1H), 2,87-2,76 (m, 1H), 2,62-2,58 (m, 1H), 2,19-2,17 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,24 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).
		 130	1,68 % 2. ($CDCl_3$) δ 7,80 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,61 (dd, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,35 – 4,17 (m, 4H), 3,27-3,23 (m, 1H), 3,06-3,04 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,78-2,64 (m, 2H), 2,04 – 1,84 (m, 2H), 1,62 (s, 9H), 1,50 (s, 9H).
		 131	1,77 % 2. ($CDCl_3$) δ 7,35 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,86 – 6,78 (m, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,61 (dd, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,54-4,33 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 2,93 – 2,80 (m, 7H), 2,13 – 2,00 (m, 1H), 1,74 (s,1H), 1,51 (s, 9H).
		 132	1,80 % 2. ($CDCl_3$) δ 8,10 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,61 (ddd, 1H), 6,59-6,49 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,44-4,36 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,93 – 2,75 (m, 7H), 2,08 (s, 2H), 1,50 (s, 9H).

Derivado de bromo	Amina	Exemplo Preparativo do produto	1. Rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MS (ESI) m/z
		 133	1,62 % 2.($CDCl_3$) δ 8,10 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,46 (dd, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,42-4,33 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,91– 2,58 (m, 7H), 2,10-2,06 (s, 1H),1,87-1,80 (m, 1H), 1,50 (s, 9H).
		 134	1,98 %
		 135	1. 94 % 2. ($CDCl_3$) δ 8,17 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,63 – 6,46 (m, 3H), 5,47 (brs, 1H), 4,61 (brs, 1H), 4,41 – 4,27 (m, 5H), 3,82 (s, 3H), 3,01 – 2,84 (m, 9H), 1,60 (s, 9H).
		 136	1,74 %
		 137	1,90 % 2. ($CDCl_3$) δ 7,43 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,93-6,87 (m, 2H), 6,73 – 6,63 (m, 2H), 4,37-4,35 (m, 4H), 3,65 (s, 4H), 3,04-2,89 (m, 8H), 2,15-2,13 (m, 1H), 2,02-1,91 (m, 2H), 1,60 (s, 9H)

Derivado de bromo	Amina	Exemplo Preparativo do produto	1. Rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MS (ESI) m/z
		 138	1,74 % 2. ($CDCl_3$) δ 7,39 (d, 1H), 7,04-6,9 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,79 (ddd, 1H), 6,67 – 6,53 (m, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,54-4,36 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,06 – 2,65 (m, 8H), 2,06 (d, 2H), 1,51 (s, 9H).
		 139	1,89 % 2. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78 (ddd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,02 – 6,93 (m, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,57 – 4,23 (m, 3H), 3,74 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,38-3,35 (m, 3H), 2,94 – 2,75 (m, 8H), 2,05-2,03 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).
		 140	1,73 % 2. ($CDCl_3$) δ 7,55-7,53 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,86 (s, 2H), 6,52-6,50 (m,1H), 6,28 (s, 1H), 4,35 – 4,21 (m, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,92-2,78 (m, 6H), 2,07 -2,04 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).
		 141	1,98 % 2. ($CDCl_3$): δ 7,37 (d, 2H), 6,94-6,86 (m, 5H), 3,80-3,73 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,11-2,75 (m, 4H). 2,22- 2,19 (m, 1H), 2,17-1,99 (m, 1H).

Exemplo Preparativo 142



Etapa A

[00656] A uma solução do composto do título do Exemplo Preparativo 75 (0,120 g, 0,2 mmol) em THF (1 ml) foi adicionado tetra-butil amônio (0,052 g, 0,2 mmol). A mistura de reação foi agitada por 1 h. Então a mistura de reação foi concentrada. O produto bruto foi purificado usando-se uma coluna de gel de sílica (1:1, EtOAc: heptano) para produzir o composto do título (0,08 g, 94 %).

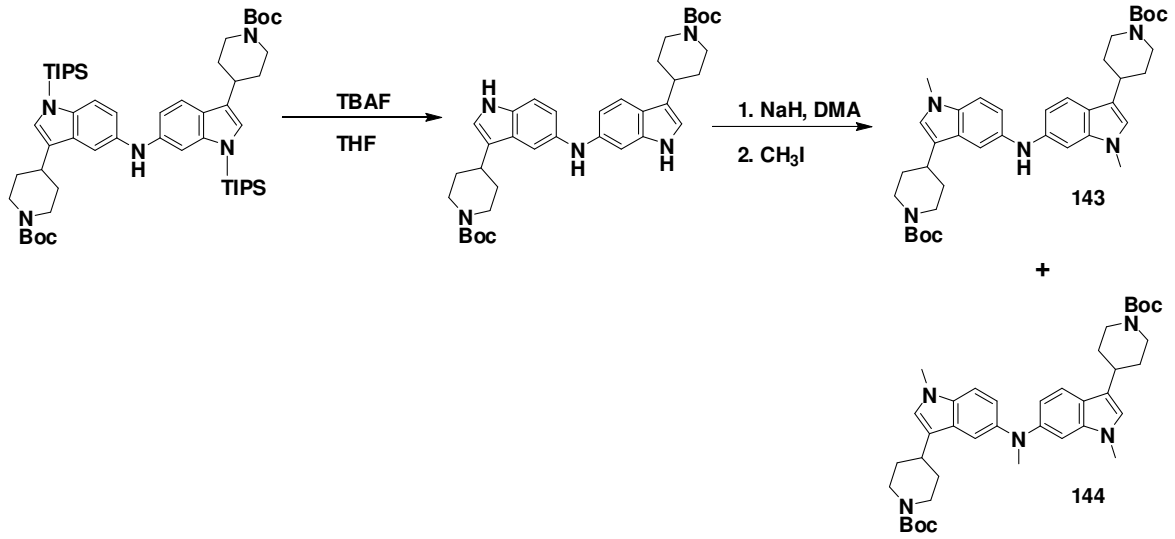
[00657] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,48 (s, 9H), 1,68-1,71 (m, 2H), 2,01-2,17 (m, 2H), 2,89-2,95 (m, 3H), 4,23 -4,25 (m, 2H), 6,65 (m, 1H), 6,83-6,89 (m, 2H), 6,98-6,99 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,91 (s, 1H)

Etapa B

[00658] A uma solução do composto do título da Etapa A acima (0,08 g, 0,187 mmol) em THF (3 ml) foi adicionado hidreto de sódio (0,007 g, 0,28 mmol) seguido pela adição de iodeto de metila (0,026 g, 0,187 mmol) e a mistura de reação resultante foi agitada por 1h. Então, a mistura de reação foi extinta com água e extraída com acetato de etila (3 x 50 ml). A fase orgânica foi lavada com salmoura e secada em Na_2SO_4 e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado em uma coluna de gel de sílica (EtOAc: heptano; 40:60) para produzir o composto do título (0,025 g, 30 %).

[00659] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,51 (s, 9H), 1,66-1,72 (m, 2H), 2,02-2,05 (m, 2H), 2,88-2,99 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,24-4,27 (m, 2H), 6,66 (d, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,81-6,88 (m, 2H), 6,99-7,06 (m, 2H), 7,54 (d, 1H)

Exemplos Preparativos 143 e 144



Etapa A

[00660] A uma solução do composto do título do Exemplo Preparativo 69 (0,3 g, 0,323 mmol) em THF (3 ml) foi adicionado fluoreto de tetrabutilamônio (0,08 g, 0,323 mmol) e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 h. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (EtOAc a heptano; 20 a 100 %) para produzir o composto do título (0,127 g, 64 %).

[00661] ^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-d_6): δ = 1,49 (s, 9H), 1,51 (s, 9H), 1,66 (m, 4H), 2,06 (m, 4H), 2,90 (m, 4H), 4,23 (m, 4H), 6,80 (d, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,99 (s, 1H)

ESI MS (MH): 614

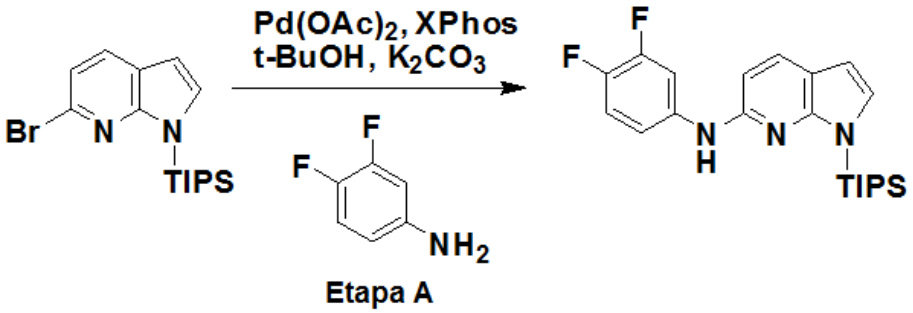
Etapa B

[00662] A uma solução do composto do título da etapa A acima (0,05 g, 0,081 mmol) em THF (5 mL) foi adicionado hidreto de sódio (0,004 g, 0,16 mmol) seguido por iodeto de metila (0,022 g, 0,15 mmol). A mistura de reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Então a mistura de reação foi extinta com uma gota de metanol e os solventes foram removidos. A mistura bruta foi purificada em uma coluna de gel de sílica para produzir o composto do título desmetilado (0,021 g) e o composto do título trimetilado (0,010 g).

composto desmetilado 143, ESI MS (MH): 642 (M+H), 643 (M+2H), 644 (M+3H)

composto trimetilado 144, ESI MS (MH): 656 (M+H) 657 (M+2H), 658 (M+3H)

Exemplo preparativo 145



Etapa A

Etapa A

[00663] Terc-butanol (2 mL) foi desgaseificado pela sonificação por 1 minutos enquanto uma corrente de argônio foi passado através da solução. Ao terc-butanol desgaseificado (1 mL) foi adicionado acetato de paládio (II) (0,003 g, 0,0127 mmol) e 2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropilbifenil (XPhos, 0,018 g, 0,038 mmol). Esta mistura foi aquecida a ~100°C em um banho de areia por 1 minuto para gerar o catalisador. À solução catalisadora vermelha fraca foi então adicionada a uma solução do composto do título do exemplo preparativo 1, Etapa D (0,045 g, 0,127 mmol) e 3,4-difluoro anilina comercialmente disponível (0,019 g, 0,15 mmol) em terc-butanol desgaseificado (1 mL). Após a adição de carbonato de potássio (0,039 g, 0,28 mmol), a mistura foi aquecida em um banho de areia a ~110°C por 3 horas. A mistura foi diluída com acetato de etila (30 mL), água (10 mL) e salmoura (10 mL). A fase orgânica foi separada, secada em Na_2SO_4, filtrada e os solventes foram removidos. O resíduo foi purificado pela cromatografia em sílica usando acetato de etila/n-heptano (20/80) para produzir o composto do título como um sólido branco (0,045 g, 87 %).

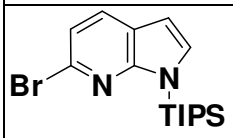
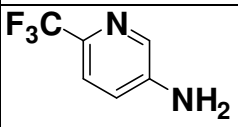
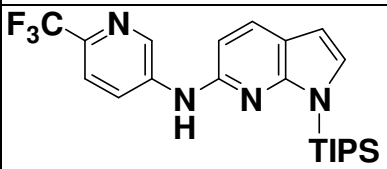
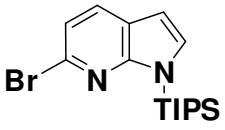
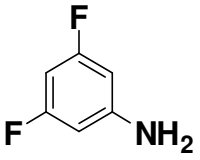
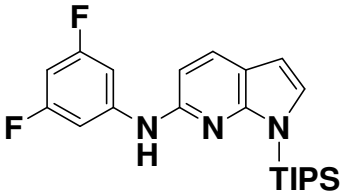
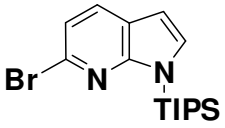
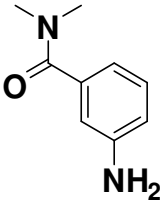
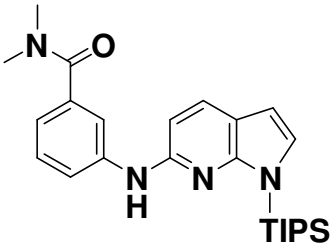
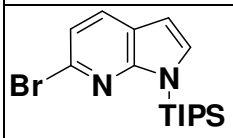
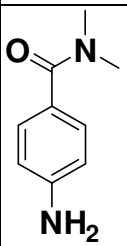
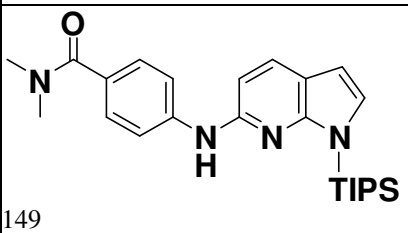
[00664] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,12-1,16 (m, 18H), 1,80-1,90 (m, 3H), 6,22 (br-s, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,90-6,94 (m, 1H),

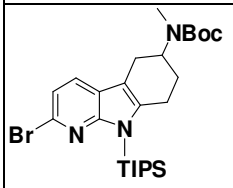
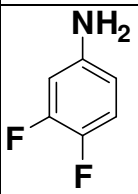
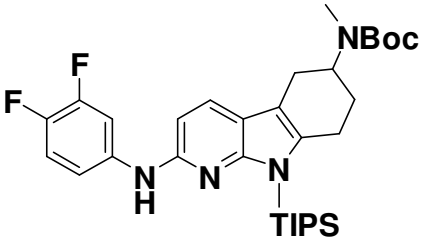
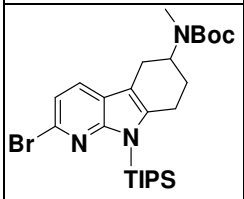
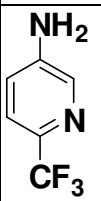
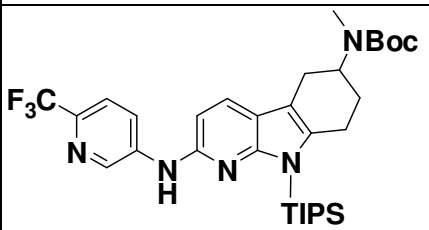
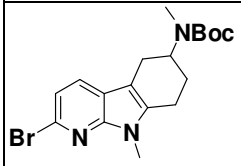
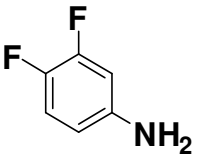
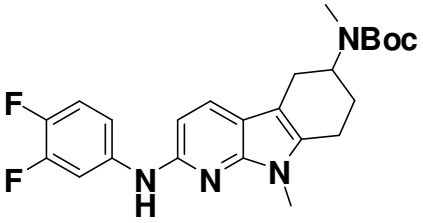
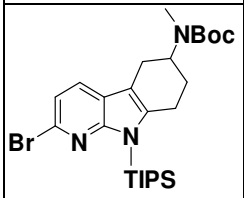
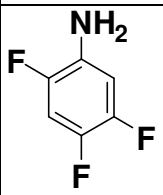
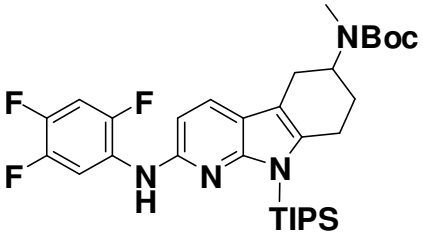
7,06 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,60-7,67 (m, 1H), 7,75 (d, 1H)

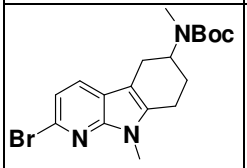
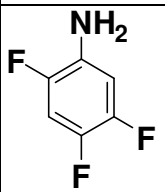
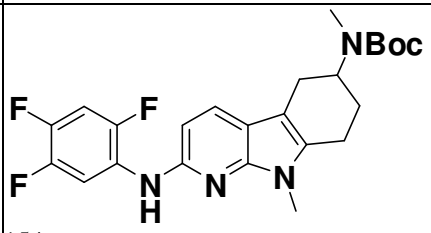
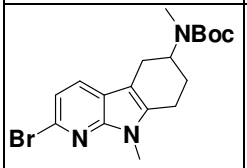
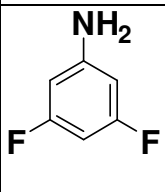
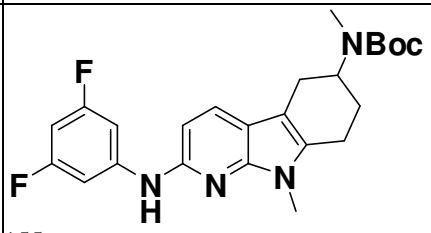
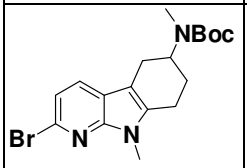
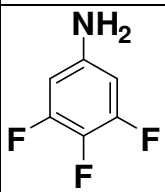
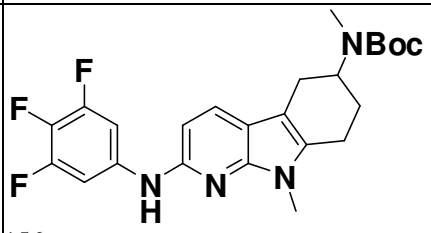
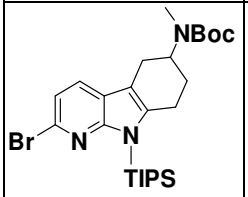
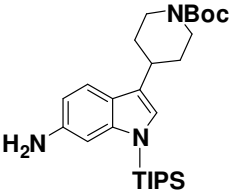
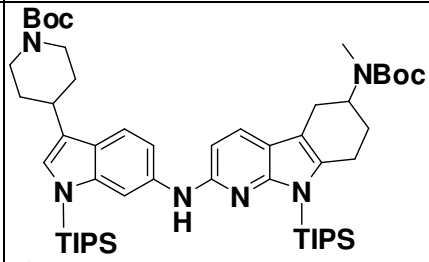
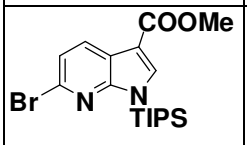
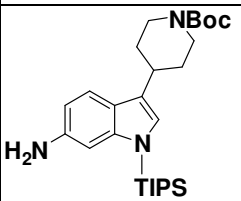
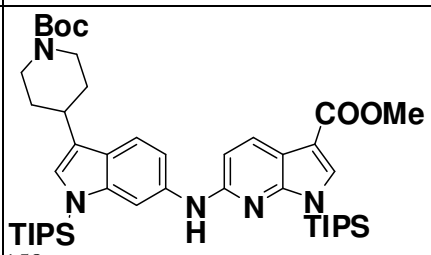
Exemplos preparativos 146 a 256

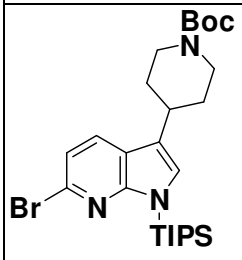
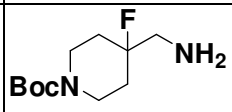
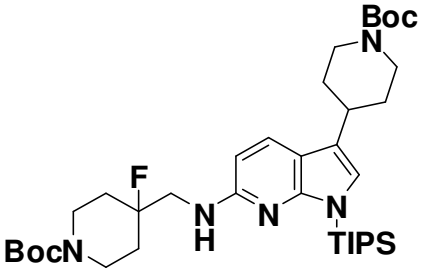
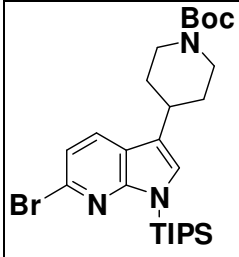
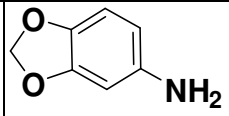
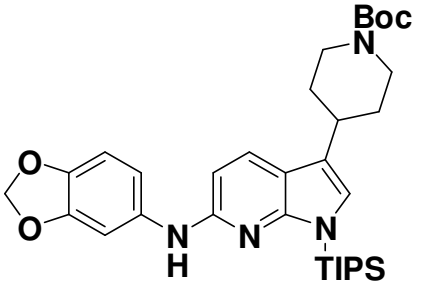
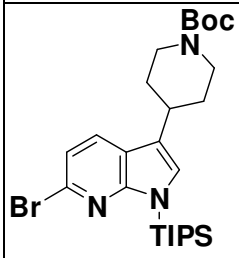
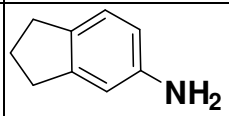
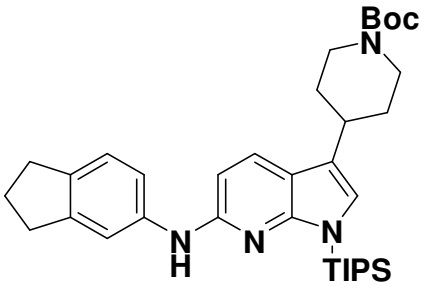
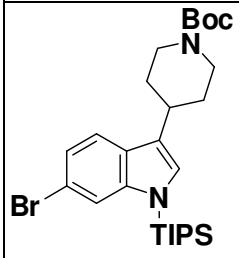
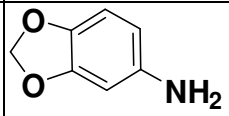
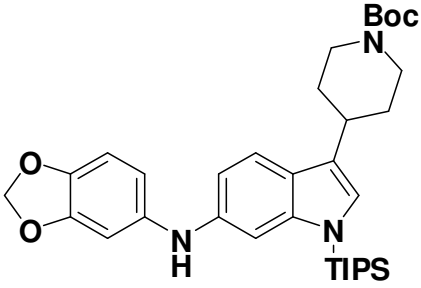
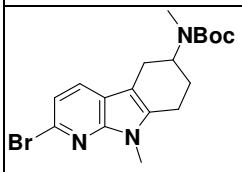
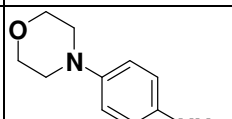
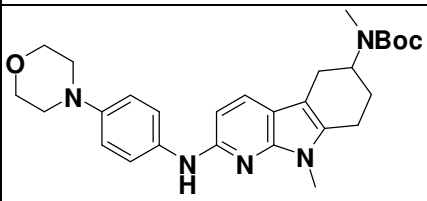
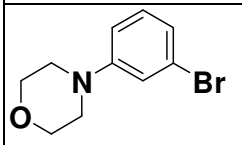
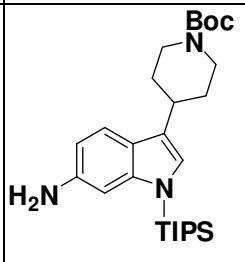
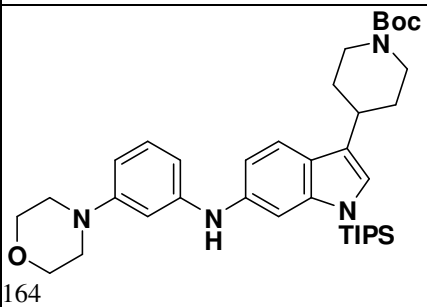
[00665] Seguindo o procedimento de ligação Pd como descrito no Exemplo preparativo 145, exceto usando os derivados de bromo e os animais indicados na tabela abaixo, os seguintes compostos foram preparados.

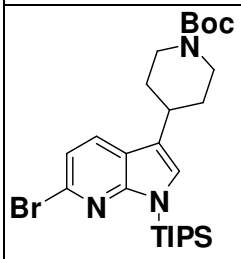
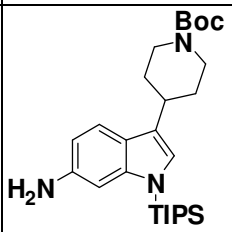
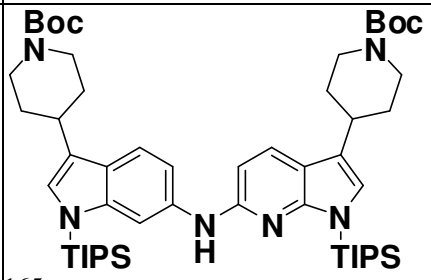
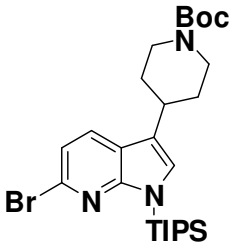
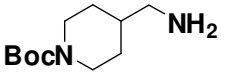
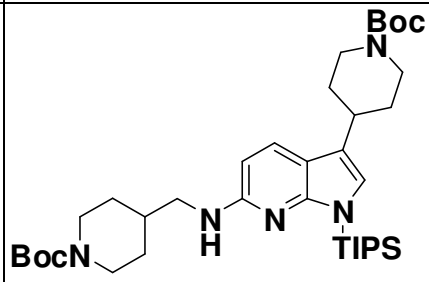
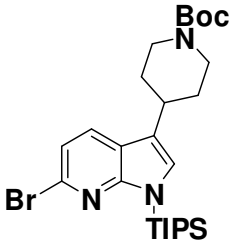
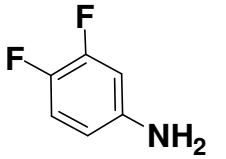
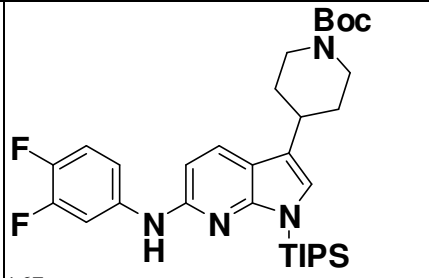
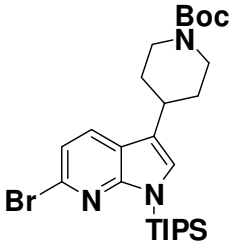
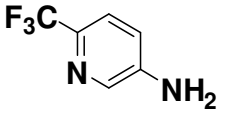
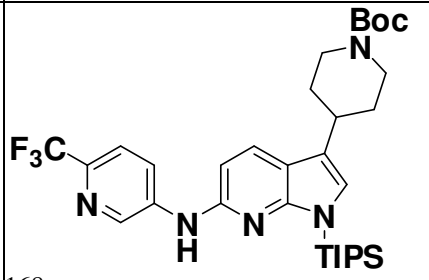
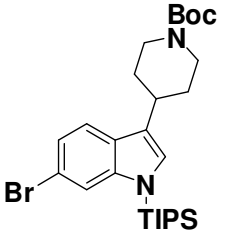
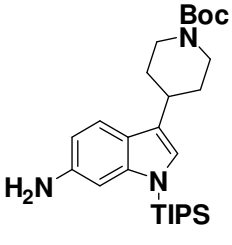
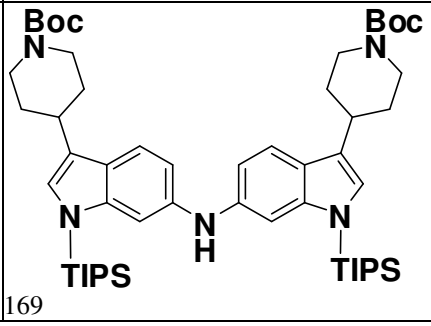
Tabela 2:

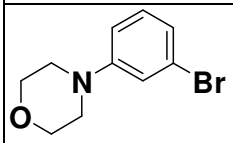
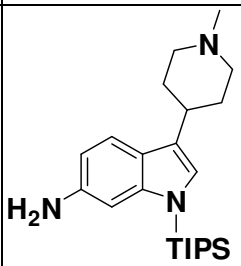
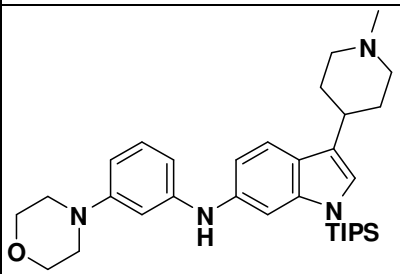
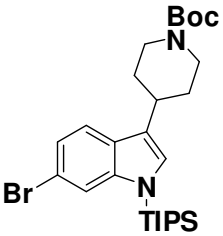
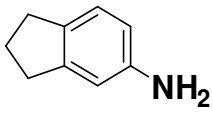
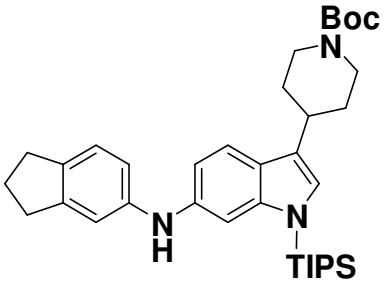
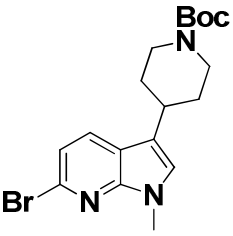
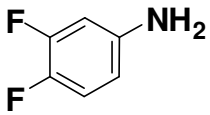
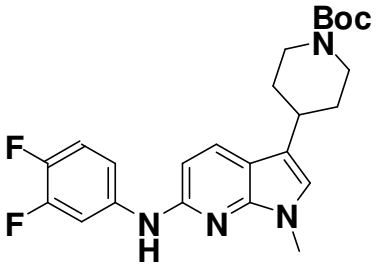
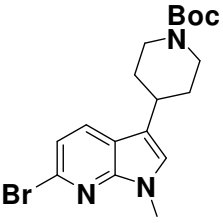
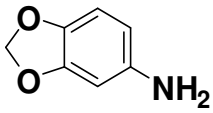
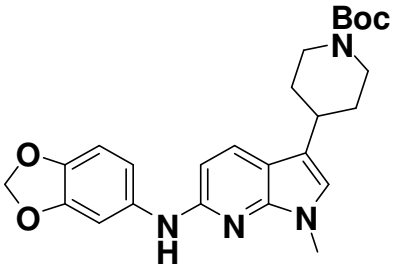
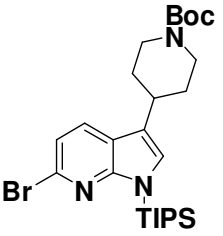
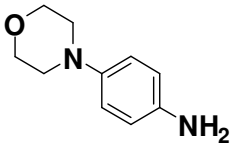
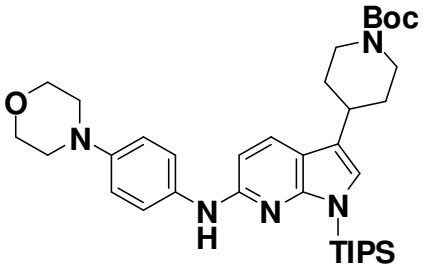
Derivado de Bromo	Derivado de Amina	Exemplo preparativo do produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MH^+ (ESI)
		 146	1. 77 % 2. δ = 1,13-1,16 (m, 18H), 1,80-1,88 (m, 3H), 6,52 (d, 1H), 6,55 (br-s, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,32-8,37 (m, 1H), 8,51 (d, 1H)
		 147	1. 91 % 2. δ = 1,13-1,17 (m, 18H), 1,84-1,93 (m, 3H), 6,37-6,42 (m, 2H), 6,49 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 7,07-7,12 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,79 (d, 1H)
		 148	1. 90 % 2. δ = 1,12-1,16 (m, 18H), 1,80-1,88 (m, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 6,35 (br-s, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,41-7,44 (m, 1H), 7,52-7,56 (m, 1H), 7,76 (d, 1H)
		 149	1. 83 % 2. δ = 1,12-1,17 (m, 18H), 1,84-1,92 (m, 3H), 3,10 (s, 6H), 6,43 (br-s, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,39-7,51 (m, 4H), 7,77 (d, 1H)

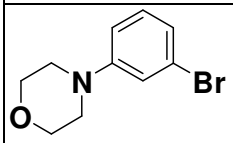
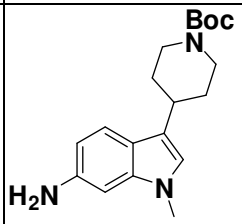
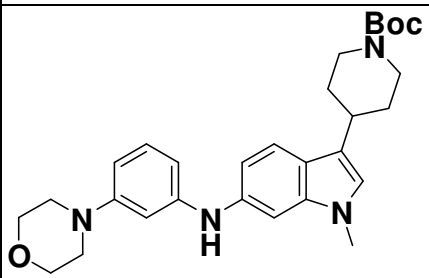
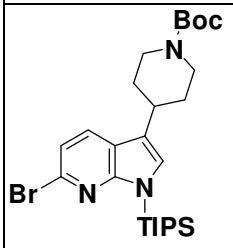
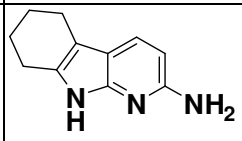
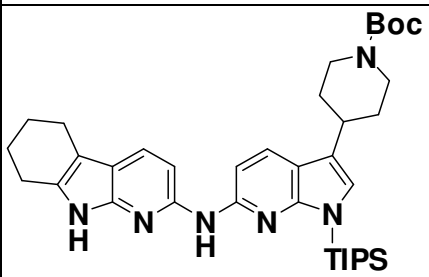
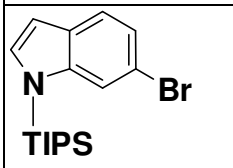
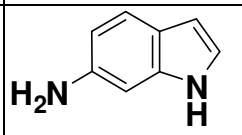
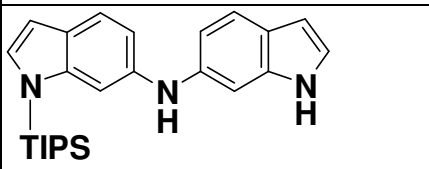
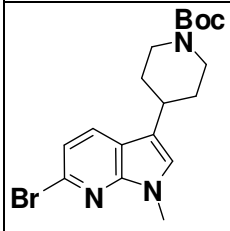
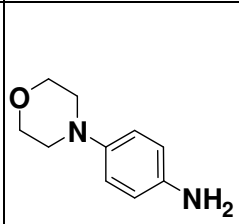
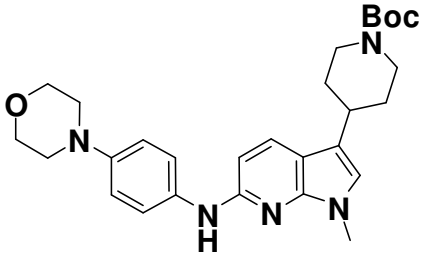
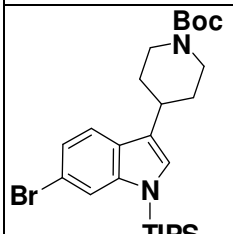
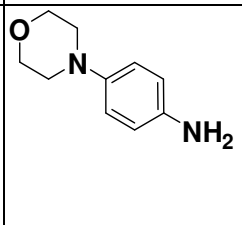
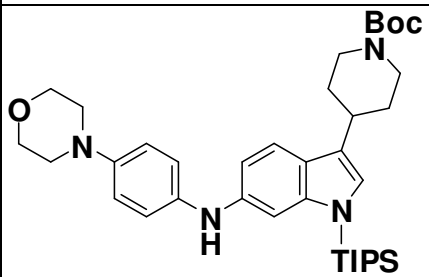
Derivado de Bromo	Derivado de Amina	Exemplo preparativo do produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MH^+ (ESI)
		 150	1. 66 % 2. δ = 1,08-1,15 (m, 18H), 1,50 (s, 9H), 1,91-2,03 (m, 5H), 2,70-2,88 (m, 5H), 2,93-3,05 (m, 2H), 4,25-4,56 (br-m, 1H), 6,07 (br-s, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,88-6,92 (m, 1H), 7,08 (q, 1H), 7,25-7,31 (m, 1H), 7,55 (d, 1H)
		 151	1. 61 % 2. δ = 1,10-1,15 (m, 18H), 1,51 (s, 9H), 1,93-2,04 (m, 5H), 2,70-2,88 (m, 5H), 2,96-3,04 (m, 2H), 4,25-4,54 (br-m, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,97-8,02 (m, 1H), 8,50 (d, 1H)
		 152	1. 96 % 2. δ = 1,51 (s, 9H), 2,04-2,11 (m, 2H), 2,70-2,91 (m, 7H), 3,66 (s, 3H), 4,25-4,55 (br-m, 1H), 6,38 (br-s, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,98-7,03 (m, 1H), 7,10 (q, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,71-7,77 (m, 1H)
		 153	1. 62 % 2. δ = 1,11-1,15 (m, 18H), 1,52 (s, 9H), 1,95-2,02 (m, 5H), 2,70-2,80 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,94-3,03 (m, 2H), 4,25-4,55 (m, 1H), 6,15 (br-s, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,96-7,02 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,77-7,84 (m, 1H)

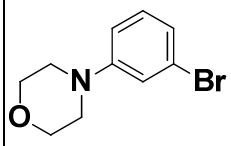
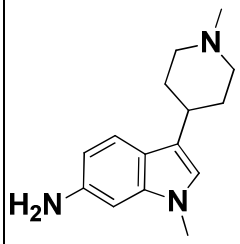
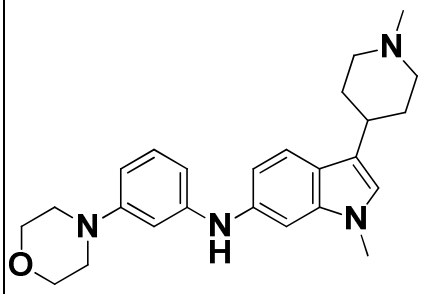
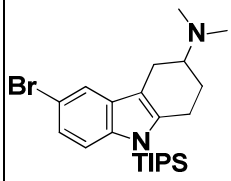
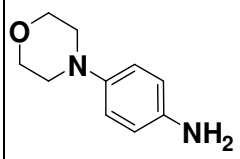
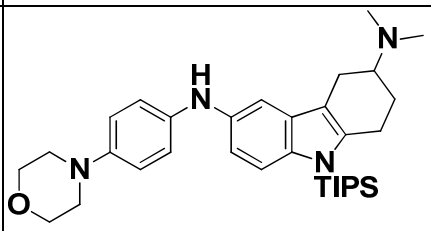
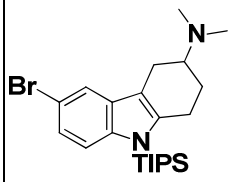
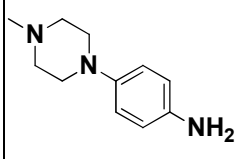
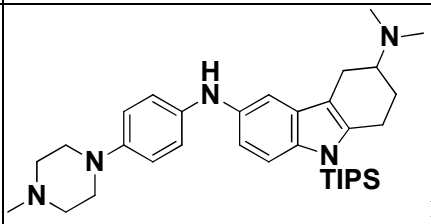
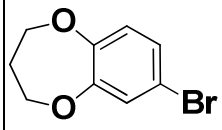
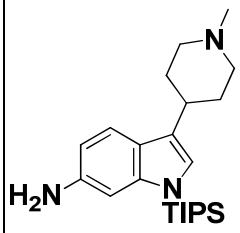
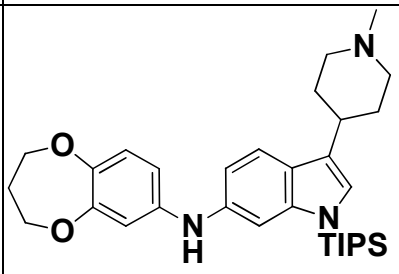
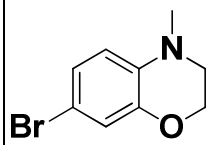
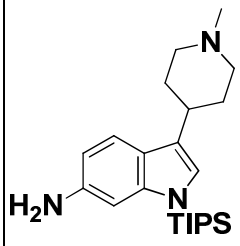
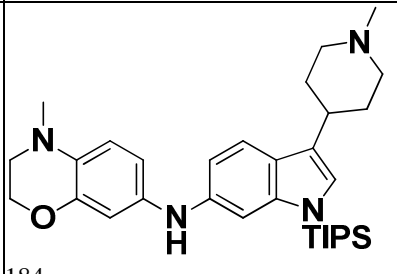
Derivado de Bromo	Derivado de Amina	Exemplo preparativo do produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MH^+ (ESI)
		 154	1. 94 % 2. δ = 1,53 (s, 9H), 2,00-2,06 (m, 2H), 2,75-2,90 (m, 7H), 3,72 (s, 3H), 4,25-4,55 (m, 1H), 6,48-6,51 (m, 2H), 6,95-7,01 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 8,62-8,68 (m, 1H)
		 155	1. 96 % 2. δ = 1,51 (s, 9H), 2,00-2,04 (m, 2H), 2,72-2,90 (m, 7H), 3,65 (s, 3H), 4,25-4,50 (m, 1H), 6,36 (t, 1H), 6,51-6,54 (m, 2H), 7,13-7,17 (m, 2H), 7,60 (d, 1H)
		 156	1. 96 % 2. δ = 1,51 (s, 9H), 1,97-2,04 (m, 2H), 2,68-2,90 (m, 7H), 3,65 (s, 3H), 4,25-4,50 (m, 1H), 6,38 (br-s, 1H), 6,45 (d, 1H), 7,26-7,30 (m, 2H), 7,60 (d, 1H)
		 157	1. 79 % 2. δ = 1,12-1,18 (m, 36H), 1,51 (s, 18 H), 1,63-1,72 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 6H), 2,04-2,12 (m, 2H), 2,75-3,06 (m, 12H), 4,18-4,53 (br-m, 3H), 6,15 (br-s, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,55 (d, 1H)
		 158	1. 22 % 3. 802

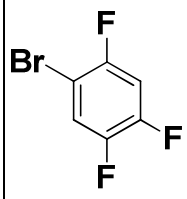
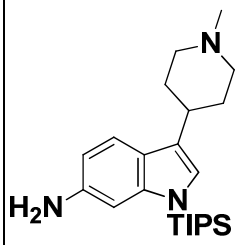
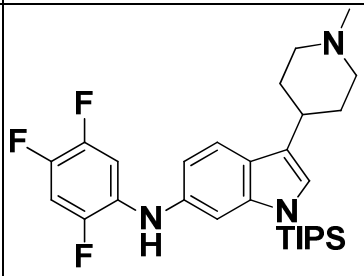
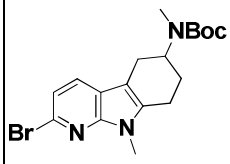
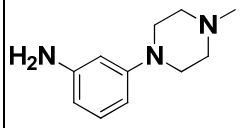
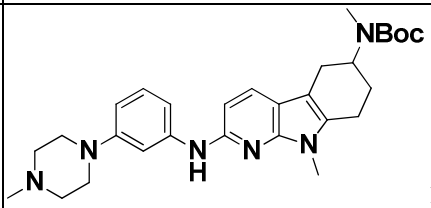
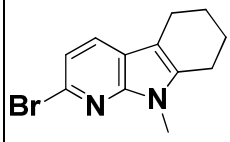
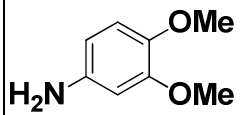
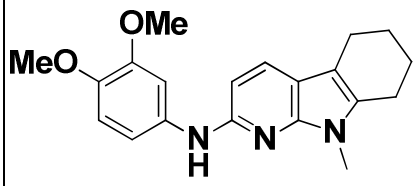
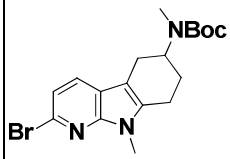
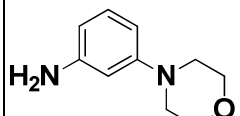
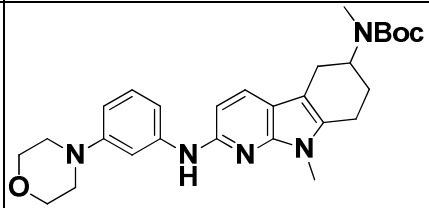
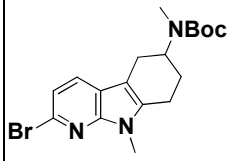
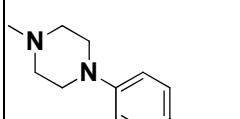
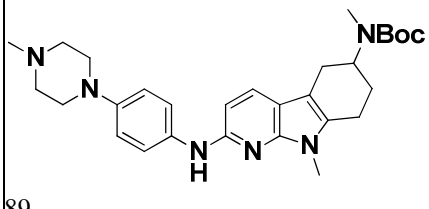
Derivado de Bromo	Derivado de Amina	Exemplo preparativo do produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MH^+ (ESI)
		 159	1. 76 % 3. 688
		 160	1. 92 % 3. 593
		 161	1. 66 % 3. 589
		 162	1. 32 % 3. 592
		 163	1. 72 % 3. 492
		 164	1. 42 % 3. 633

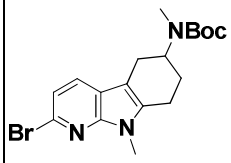
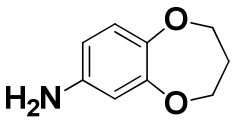
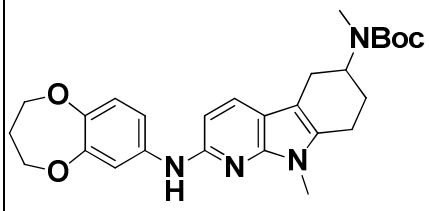
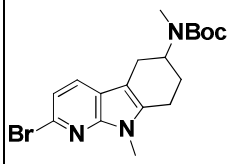
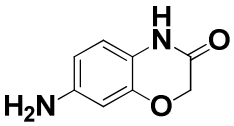
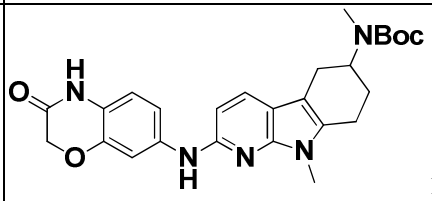
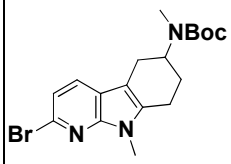
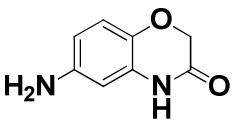
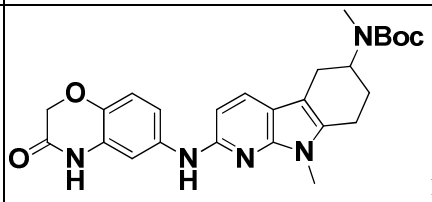
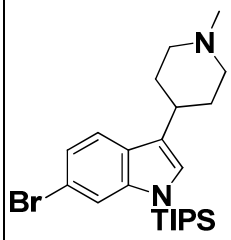
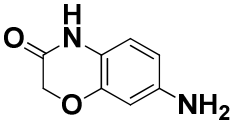
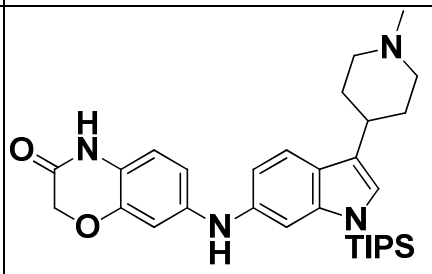
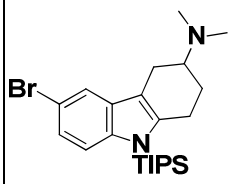
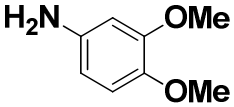
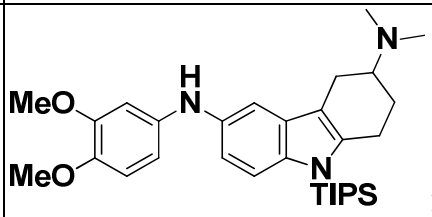
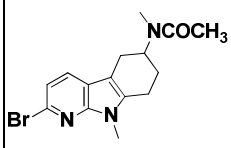
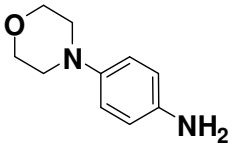
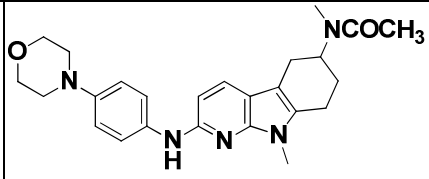
Derivado de Bromo	Derivado de Amina	Exemplo preparativo do produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MH^+ (ESI)
		 165	1. 99 % 3. 927
		 166	1. 92 % 2. 670
		 167	1. 61 % 3. 585
		 168	1. 58 % 3. 618
		 169	1. 55 % 3. 926

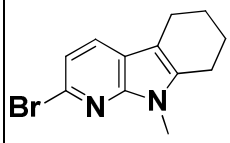
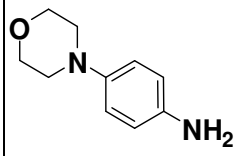
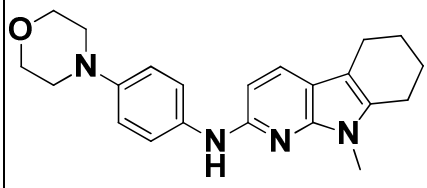
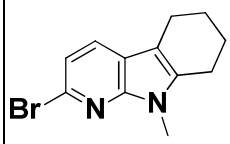
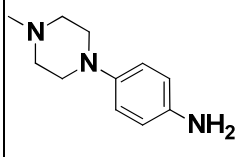
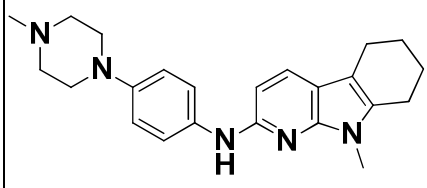
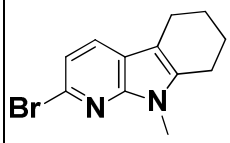
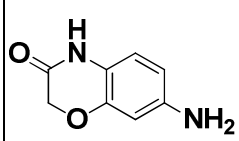
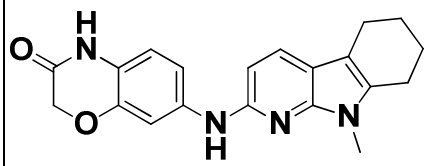
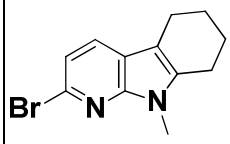
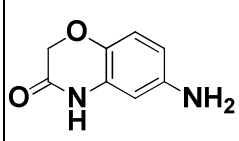
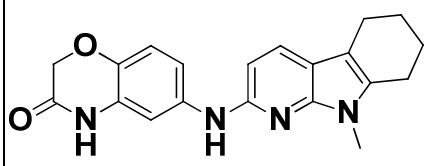
Derivado de Bromo	Derivado de Amina	Exemplo preparativo do produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MH^+ (ESI)
		 170	1. 70 % 3. 547
		 171	1. 90 % 3. 588
		 172	1. 98 % 3. 443
		 173	1. 98 % 3. 450,99
		 174	1. 67 % 3. 633, 634

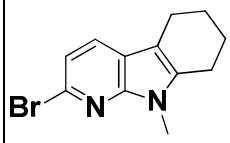
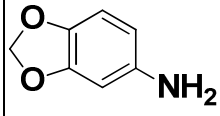
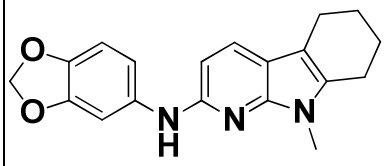
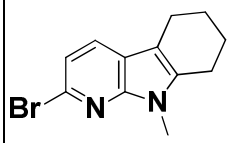
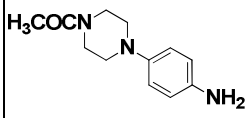
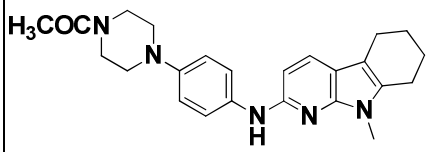
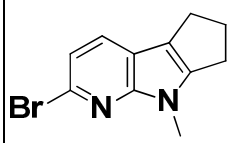
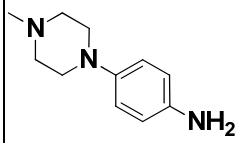
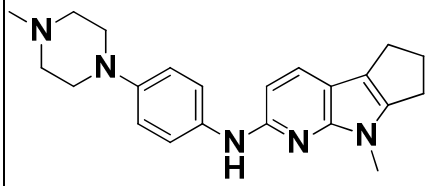
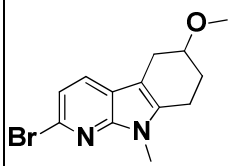
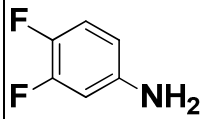
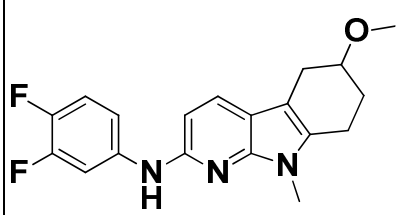
Derivado de Bromo	Derivado de Amina	Exemplo preparativo do produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MH^+ (ESI)
		 175	1. 48 % 2. δ = 1,50 (s, 9H), 1,66 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 2,86-2,97 (m, 3H), 3,12 (m, 4H), 3,64 (s, 3H), 3,82 (m, 4H), 4,23 (brs, 2H), 6,44 (dd, 1H), 6,56 (dd, 1H), 6,61 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,89 (dd, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,51 (d, 1H), 3, 492
		 176	1.33 % 3.643,25
		 177	1. 77 % 2. 404
		 178	1. 28 % 2. 492
		 179	1. 82 % 2. 633

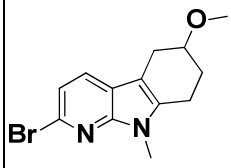
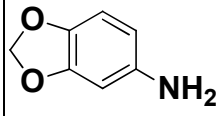
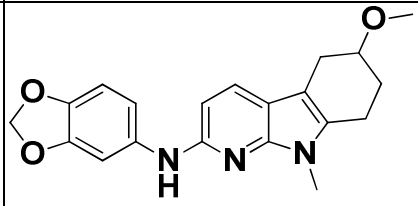
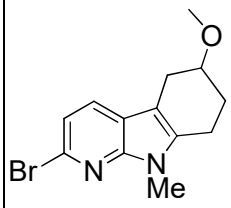
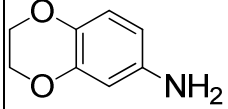
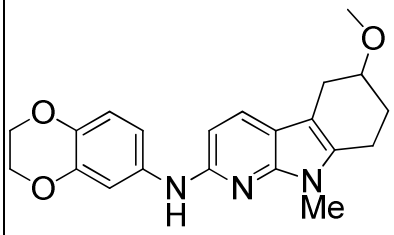
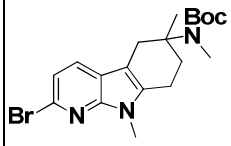
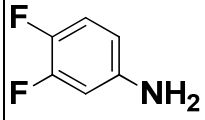
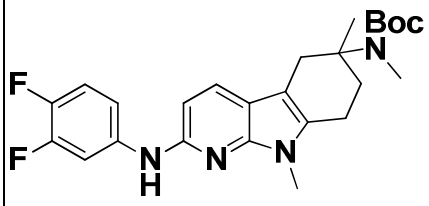
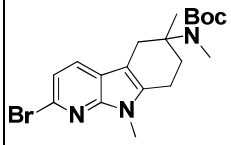
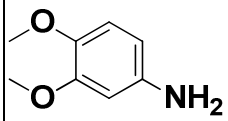
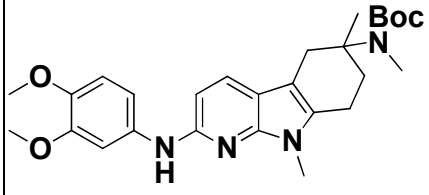
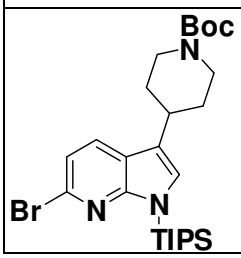
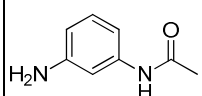
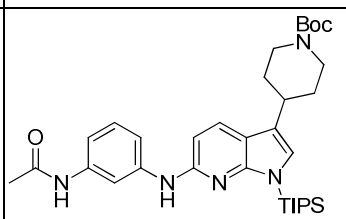
Derivado de Bromo	Derivado de Amina	Exemplo preparativo do produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MH^+ (ESI)
		 180	1. 25 % 2. (MeOD) δ = 1,78-1,87 (m, 2H), 2,01-2,05 (m, 2H), 2,40-2,45 (m, 5H), 2,80 (m, 1H), 2,99 (brs, 4H), 3,08-3,10 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,72 (brs, 4H), 6,37 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,01-7,05 (m, 2H9, 7,41 (d, 1H), 3. 405,75
		 181	1. 61 % 3. 547
		 182	1. 66 % 3. 560
		 183	1. 61 % 3. 534
		 184	1. 48 % 3. 533

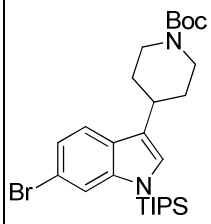
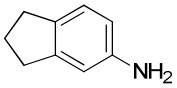
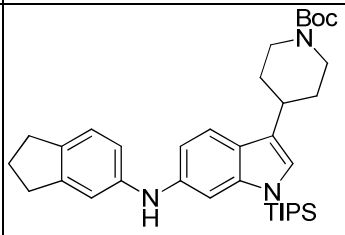
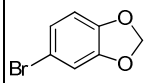
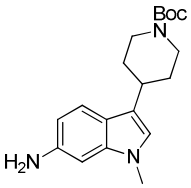
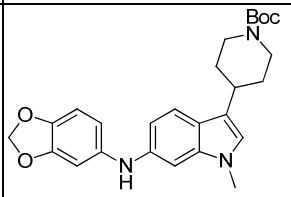
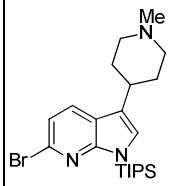
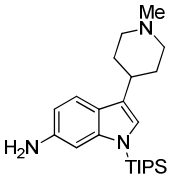
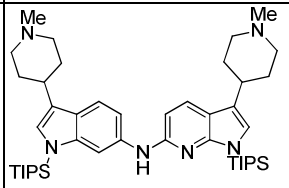
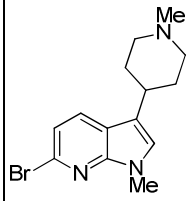
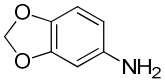
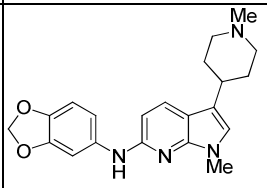
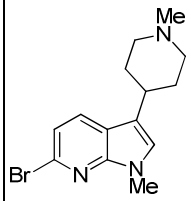
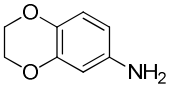
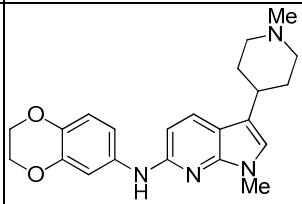
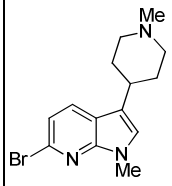
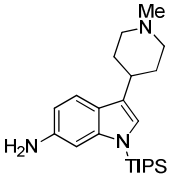
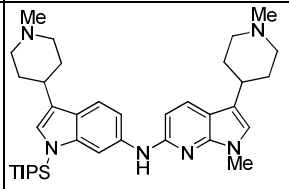
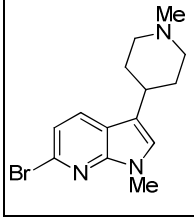
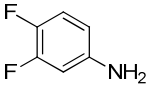
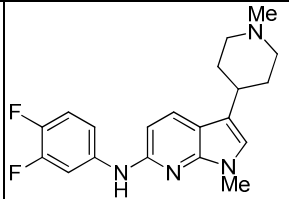
Derivado de Bromo	Derivado de Amina	Exemplo preparativo do produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MH^+ (ESI)
		 185	1. 52 %
		 186	1. 83 % 3. 505
		 187	1. 91 % 2. (CD_2Cl_2) δ = 1,80 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,57-2,62 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,84 (s, 6H), 6,47-6,48 (s, 1H), 6,82 (brs, 1H), 6,88 (m, 2H), 7,76-7,77 (m, 1H), 9,59 (s, H), 3. 338
		 188	1. 45 % 3. 492
		 189	1. 69 % 2. (CD_2Cl_2) δ = 1,44 (s, 9H),1,96-1,98 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,53-2,56 (m, 5H), 2,86-2,88 (m, 2H), 2,80 (m, 4H), 3,10 (m, 4H), 3,56 (s, 3H), 6,41-6,43 (d, 2H), 6,86-6,88 (d, 2H), 7,37-7,39 (d, 2H), 7,47-7,49 (d, 1H), 3. 505

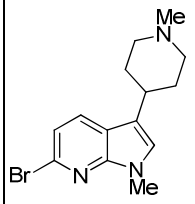
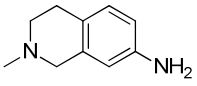
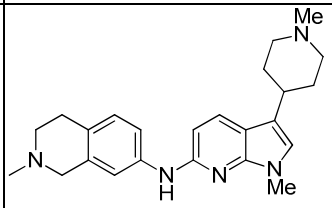
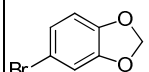
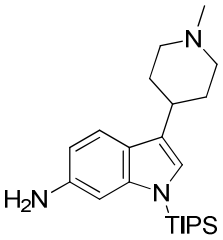
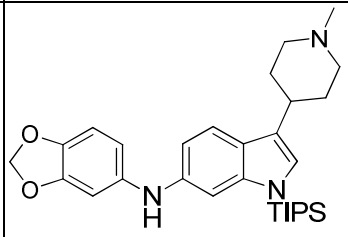
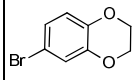
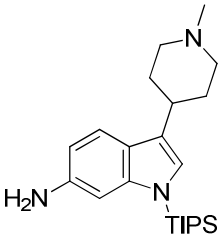
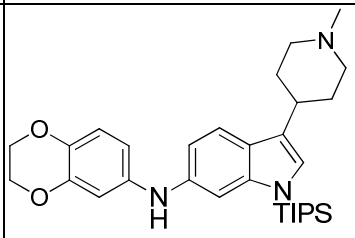
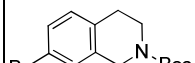
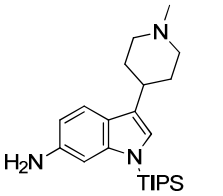
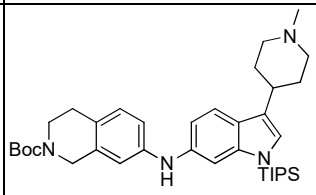
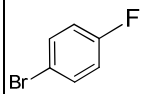
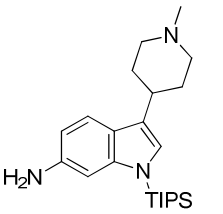
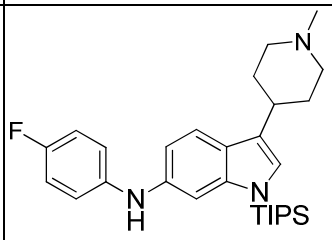
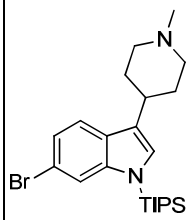
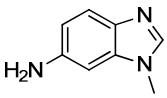
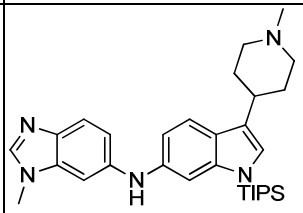
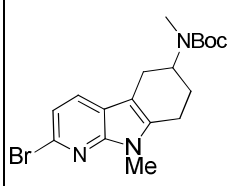
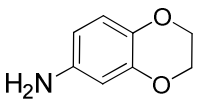
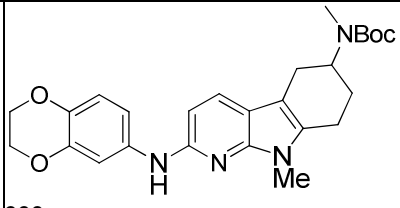
Derivado de Bromo	Derivado de Amina	Exemplo preparativo do produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MH^+ (ESI)
		 90	1. 92 % 2. δ = 1,48 (s, 9H), 2,02-2,03 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 4,16-4,21 (m, 5H), 6,54 (d, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,17 (brs, 1H), 7,52 (brs, 1H), 3. 479
		 1	1. 45 % 3. 478
		 2	1. 53 % 3. 478
		 193	1. 98 % 3. 533
		 94	1. 60 %
		 95	1. 93 % 3. 434

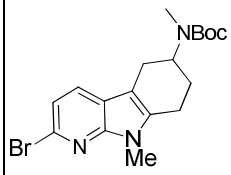
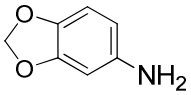
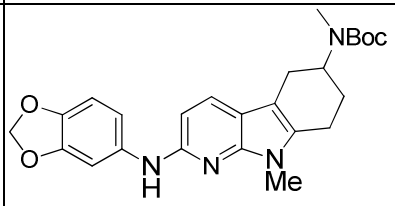
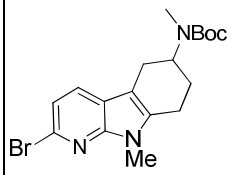
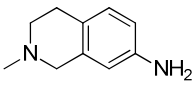
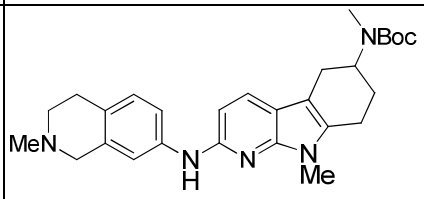
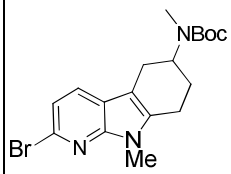
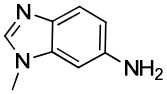
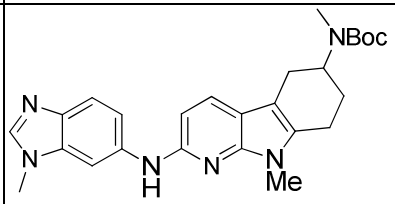
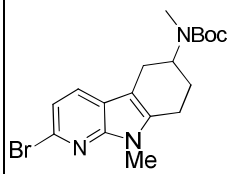
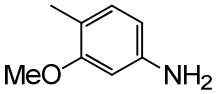
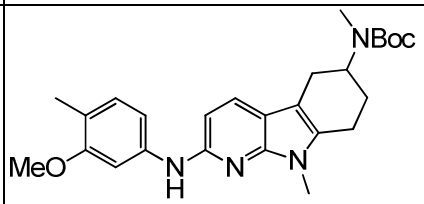
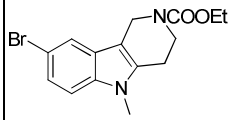
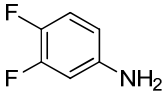
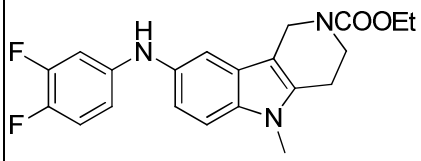
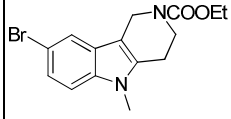
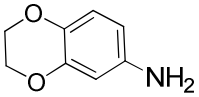
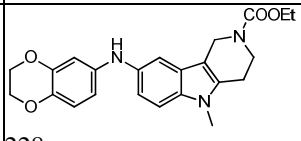
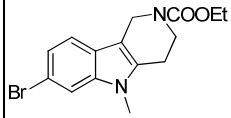
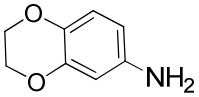
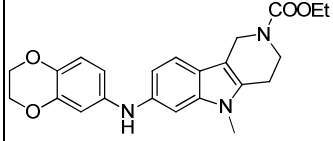
Derivado de Bromo	Derivado de Amina	Exemplo preparativo do produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MH^+ (ESI)
		 196	1. 70 % 2. (DMSO-d_6) δ = 1,75-1,76 (m, 2H), 1,83-1,85 (m, 2H), 2,55-2,56 (m, 2H), 2,65-2,66 (m, 2H), 2,99-3,01 (m, 4H), 3,57 (s, 3H), 3,72-2,74 (m, 4H), 6,45 (d, 1H), 6,87-6,90 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 8,58 (s, 1H), 3. 363
		 197	1. 75 % 2. (DMSO-d_6) δ = 1,75-1,76 (m, 2H), 1,83-1,84 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,54-2,56 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 3,56 (s, 3H), 6,45 (d, 1H), 6,86-6,88 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,63-7,65 (m, 2H), 8,56 (s, 1H), 3. 376
		 198	1. 95 % 2. (DMSO-d_6) δ = 1,75-1,78 (m, 2H), 1,85-1,87 (m, 2H), 2,55-2,58 (m, 2H), 2,67-2,70 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 4,53 (s, 2H), 6,49 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,73 (d 1H), 8,82 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 3. 349
		 199	1. 78 % 2. (DMSO-d_6) δ = 1,75-1,78 (m, 2H), 1,84-1,87 (m, 2H), 2,55-2,57 (m, 2H), 2,67-2,70 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 4,48 (s, 2H), 6,48 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,74 (d 1H), 8,76 (s, 1H), 10,83 (s, 1H), 3. 349

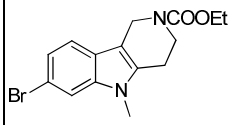
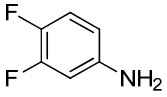
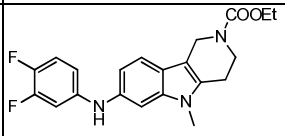
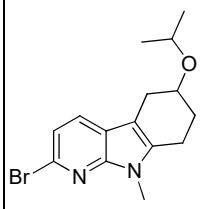
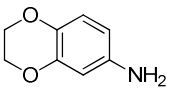
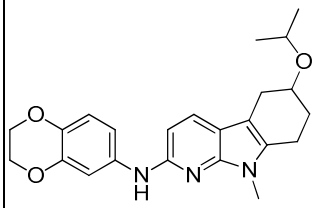
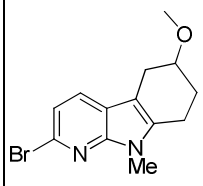
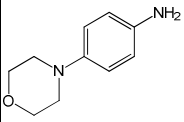
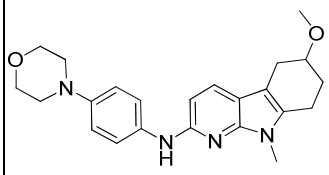
Derivado de Bromo	Derivado de Amina	Exemplo preparativo do produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MH^+ (ESI)
		 200	1. 71 % 2. (DMSO-d_6) δ = 1,74-1,78 (m, 2H), 1,84-1,86 (m, 2H), 2,54-2,57 (m, 2H), 2,66-2,68 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 5,93 (s, 2H), 6,47 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 8,73 (s, 1H), 3, 322
		 201	1, 78 % 2, (DMSO-d_6) δ = 1,76-1,77 (m, 2H), 1,84-1,85 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,55-2,57 (m, 2H),2,66-2,68 (m, 2H), 2,96-2,98 (m, 2H), 3,03-3,05 (m, 2H), 3,55-3,59 (m, 7H), 6,46 (d, 1H), 6,91 8d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 8,59 (s, 1H), 3. 404
		 202	1. 67 % 2. (DMSO-d_6) δ = 2,22 (s, 3H), 2,35-2,42 (m, 2H), 2,45-2,47 (m, 4H), 2,70-2,73 (m, 2H), 2,82-2,85 (m, 2H), 3,02-3,04 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 6,47 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 8,55 (s, 1H), 3. 362
		 203	1.74 % 2. δ = 2,02-2,10 (m,1H), 2,17-2,22 (m, 1H), 2,65-2,79 (m, 2H), 2,86-2,94 (m, 1H), 3,03 (dd, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,75-3,78 (m, 1H), 6,36 (br-s, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,90-7,11 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,71 (ddd, 1H)

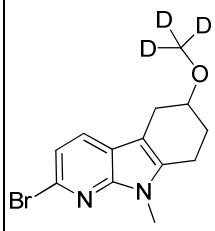
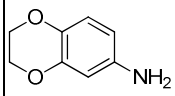
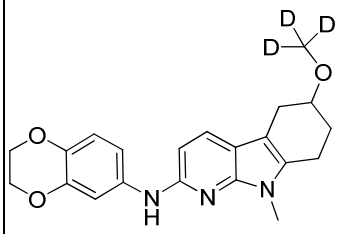
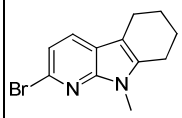
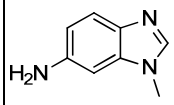
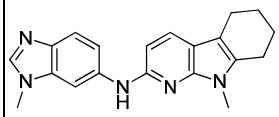
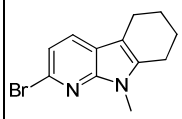
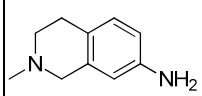
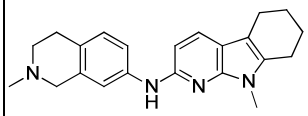
Derivado de Bromo	Derivado de Amina	Exemplo preparativo do produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MH^+ (ESI)
		 204	Não caracterizado como base livre
		 205	1.40 % 2. δ = 1,96-2,23 (m, 2H); 2,59-2,77 (m, 2H); 2,77-2,90 (m, 1H); 2,92-3,05 (d, J = 14,4 Hz, 1H); 3,45 (s, 3H); 3,66-3,82 (m, 4H); 4,26 (s, 4H); 6,52 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 6,82 (sl, 2H); 7,01 (s, 1H); 7,61 (d, J = 7,2 Hz, 1H) 3. 366,70
		 206	1. 91 % 2. δ = 1,46 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,85-1,92 (m, 1H), 2,65-2,73 (m, 3H), 2,73 (s, 3H), 3,01-3,04 (m, 1H), 3,13 (d, 1H), 3,66 (s, 3H), 6,30 (br-s, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,96-7,08 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,70 (ddd, 1H)
		 207	1. 78 % 2. δ = 1,48 (s, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,85-1,92 (m, 1H), 2,66-2,73 (m, 3H), 2,75 (s, 3H), 3,02-3,08 (m, 1H), 3,13 (d, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,92 (s, 3H),6,25 (br-s, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,83-6,90 (m, 2H), 7,34 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H)
		 208	1. 99 % 2. 606,17

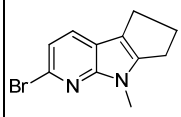
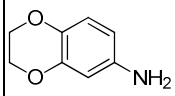
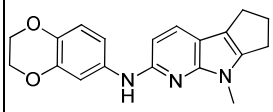
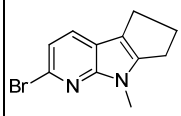
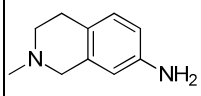
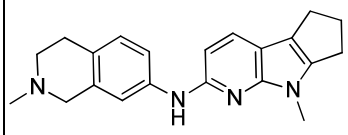
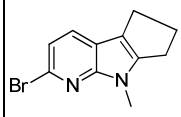
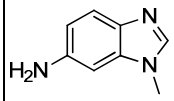
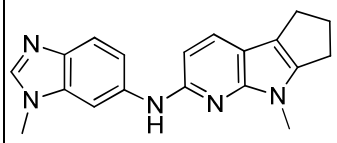
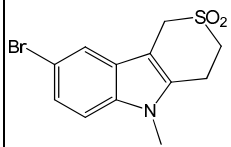
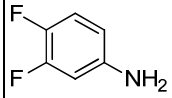
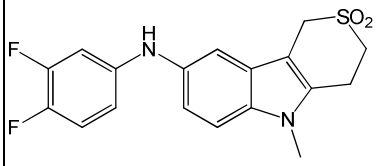
Derivado de Bromo	Derivado de Amina	Exemplo preparativo do produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MH^+ (ESI)
		 209	1. 90 % 2. 588,17
		 210	1. 48 % 2. 449,98
		 211	1. 75 % 2. 755,77
		 212	1. 2. 365,71
		 213	1. 2. 379,74
		 214	1. 89 % 2. 613,76
		 215	1. 2. 357,73

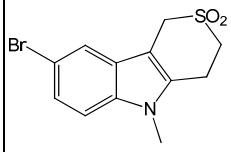
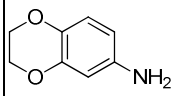
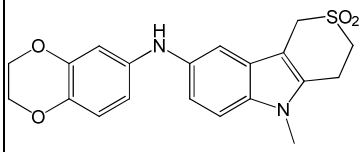
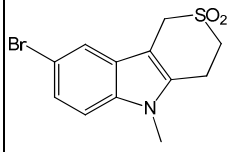
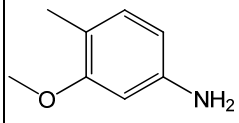
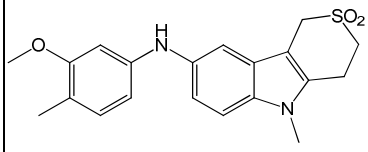
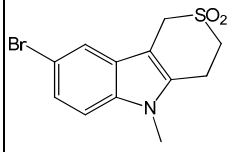
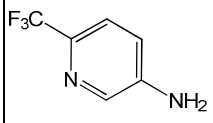
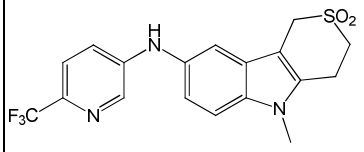
Derivado de Bromo	Derivado de Amina	Exemplo preparativo do produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MH^+ (ESI)
		 216	1. 2. 390,75
		 217	1. 82 % 2. 506,72
		 218	1. 82 % 2. 520,74
		 219	1. 88 % 2. 617,70
		 220	1. 71 % 2. 480,73
		 221	1. 67 % 2. 516,73
		 222	1. 109 % 2. 464,56

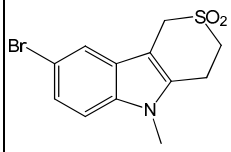
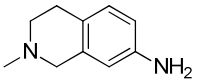
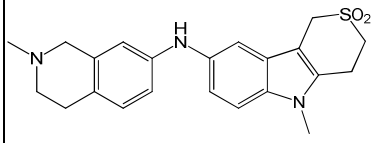
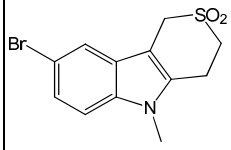
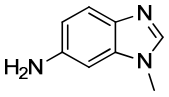
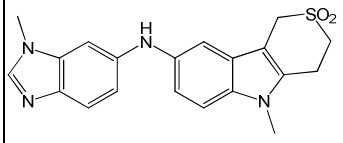
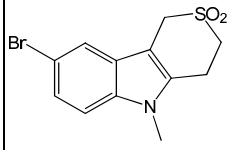
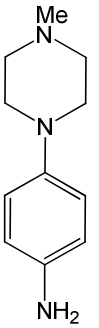
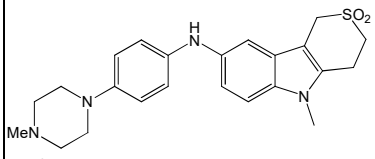
Derivado de Bromo	Derivado de Amina	Exemplo preparativo do produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MH^+ (ESI)
		 223	1. 95 % 2. 451,60
		 224	1. 85 % 2. 476,71
		 225	1. 92 % 2. 461,73
		 226	1. 97 % 2. 451,71
		 227	1. 29 % 2. 1,31 (t, J = 7,2 Hz, 3H); 2,86 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 3,65 (s, 3H); 3,89 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 4,20 (q, J = 7,2 Hz, 2H); 4,63 (s, 2H); 6,58-6,67 (m, 1H); 6,67-6,78 (m, 1H); 6,92-7,07 (m, 2H); 7,16 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 7,30 (d, J = 8,8 Hz, 1H) 3. 386,70
		 228	1. 69 % 2. 408,75
		 229	1. 44 % 2. 408,70

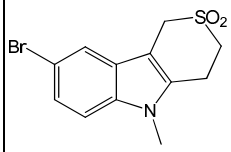
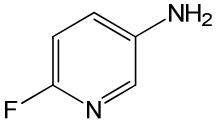
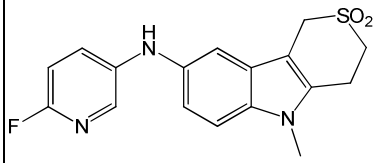
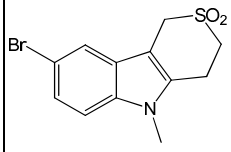
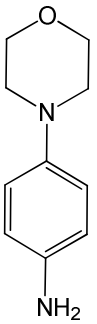
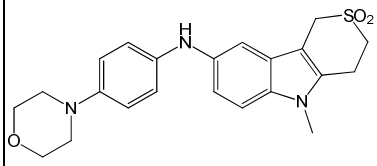
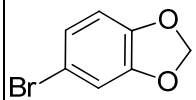
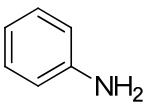
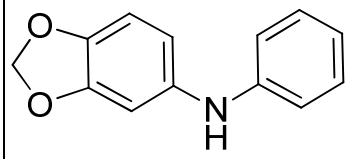
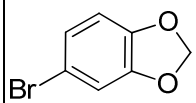
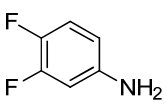
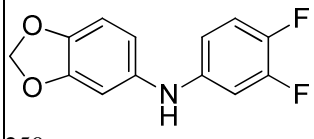
Derivado de Bromo	Derivado de Amina	Exemplo preparativo do produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MH^+ (ESI)
		 230	1. 66 % 2. 386,76
		 232	1. 79 % 2. 1,22 (s, 3H); 1,24 (s, 3H); 1,87-2,03 (m, 1H); 2,12-2,24 (m, 1H); 2,61 (dd, J1 = 8,0 Hz, J2 = 14,8 Hz, 1H); 2,69-2,83 (m, 1H); 2,89 (dt, J1 = 5,2 Hz, J2 = 16,4 Hz, 1H); 3,04 (dd, J1 = 4,8 Hz, J2 = 14,8 Hz, 1H); 3,65 (s, 3H); 3,79-3,93 (m, 2H); 4,23-4,36 (m, 4H); 6,22 (sl, 1H); 6,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 6,78-6,90 (m, 2H); 7,10-7,19 (m, 1H); 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 3. 394,70
		 233	1. 93 % 2. 1,75-1,91 (m, 1H); 2,02-2,16 (m, 1H); 2,42-2,50 (m, 1H); 2,63-2,84 (m, 2H); 2,93 (dd, J1 = 4,8 Hz, J2 = 15,2 Hz, 1H); 3,01 (t, J = 4,4 Hz, 4H); 3,33 (s, 3H); 3,57 (s, 3H); 3,60-3,69 (m, 1H); 3,73 (t, J = 4,4 Hz, 4H); 6,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 8,60 (s, 1H) 3. 393,70

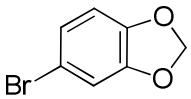
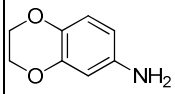
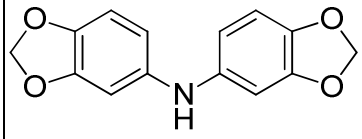
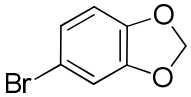
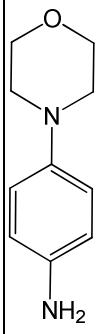
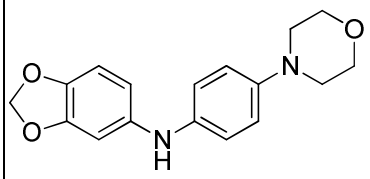
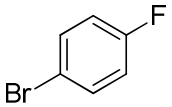
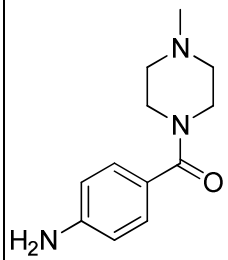
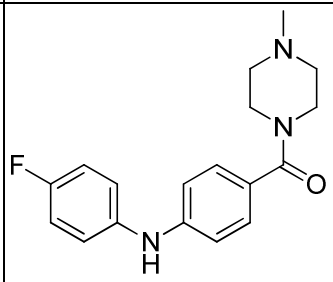
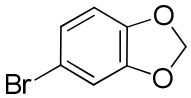
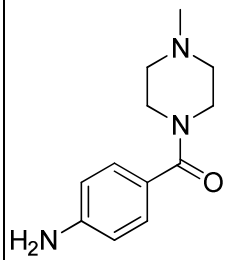
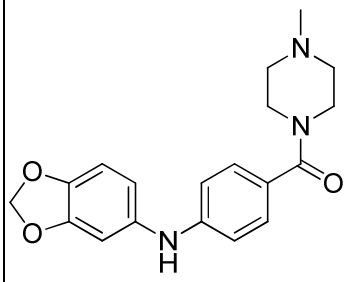
Derivado de Bromo	Derivado de Amina	Exemplo preparativo do produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MH^+ (ESI)
		 234	1. 56 % 2. 1,95-2,06 (m, 1H); 2,12-2,25 (m, 1H); 2,60-2,80 (m, 2H); 2,81-293 (m, 1H); 3,04 (dd, J1 = 4,8 Hz, J2 = 14,8 Hz, 1H); 3,65 (s, 3H); 3,69-3,79 (m, 1H); 4,21-4,34 (m, 4H); 6,22 (s, 1H); 6,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 6,77-6,89 (m, 2H); 7,13 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 3. 369,70
		 235	1. 62 % 2. 1,70-1,94 (m, 4H); 2,54-2,62 (m, 2H); 2,64-2,75 (m, 2H); 3,65 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 6,57 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,20 (dd, J1 = 2,0 Hz, J2 = 8,8 Hz, 1H); 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,99 (s, 1H); 8,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,95 (s, 1H) 3. 332,74
		 236	1.80 % 2. 1,79-2,03 (m, 4H); 2,49 (s, 3H); 2,62-2,77 (m, 5H); 2,91 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 3,47 (s, 1H); 3,60 (s, 2H); 3,65 (s, 3H); 6,35 (sl, 1H); 6,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,13-7,24 (m, 2H); 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 3. 347,77

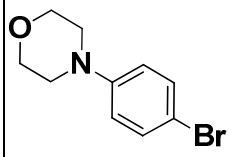
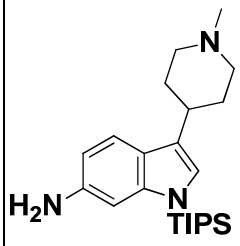
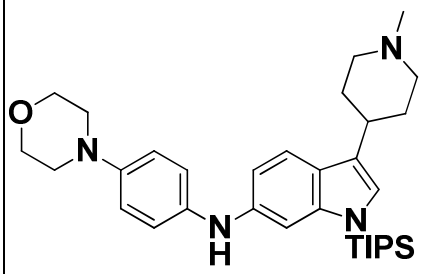
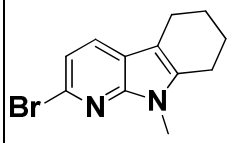
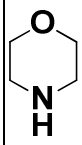
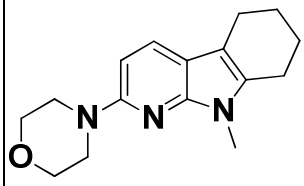
Derivado de Bromo	Derivado de Amina	Exemplo preparativo do produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MH^+ (ESI)
		 237	1. 48 % 2. 2,33-2,52 (m, 2H); 2,72-2,93 (m, 4H); 3,67 (s, 3H); 4,15-4,33 (m, 4H); 6,17 (s, 1H); 6,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 6,73-6,86 (m, 2H); 7,10 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 3. 322,73
		 238	1. 33 % 2. 2,44-2,54 (m, 5H); 2,72 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 2,80-2,86 (m, 2H); 2,86-2,94 (m, 4H); 3,60 (s, 2H); 3,71 (s, 3H); 6,31 (sl, 1H); 6,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,14-7,25 (m, 2H); 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 3. 333,77
		 239	1. 28 % 2. 2,49 (p, J = 6,8 Hz, 2H); 2,82 (t, J = 6,8 Hz, 2H); 2,90 (t, J = 6,8 Hz, 2H); 3,76 (s, 3H); 3,90 (s, 3H); 6,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,27 (dd, J1 = 1,2 Hz, J2 = 8,4 Hz, 1H); 7,56 (t, J = 8,0 Hz, 2H); 8,03 (sl, 1H); 8,44 (sl, 1H) 3. 318,73
		 240	1. 28 % 2. 3,30 (sl, 2H); 3,50 (sl, 2H); 3,65 (s, 3H); 4,45 (s, 2H); 6,60-6,71 (m, 1H); 6,73-6,86 (m, 1H); 6,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,17 (q, J = 9,2 Hz, 1H); 7,21 (s, 1H); 7,40 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,98 (sl, 1H) 3. 363,73

Derivado de Bromo	Derivado de Amina	Exemplo preparativo do produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MH^+ (ESI)
		 241	1. 45 % 2. 3,28 (t, J = 6,4 Hz, 2H); 3,49 (t, J = 6,4 Hz, 2H); 3,63 (s, 3H); 4,14 (d, J = 5,2 Hz, 2H); 4,17 (d, J = 5,2 Hz, 2H); 4,39 (s, 2H); 6,41-6,50 (m, 2H); 6,67 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 6,88 (dd, J1 = 2,0 Hz, J2 = 8,8 Hz, 1H); 7,07 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,50 (sl, 1H) 3. 385,71
		 242	1. 69 % 2. 2,03 (s, 3H); 3,28 (t, J = 6,4 Hz, 2H); 3,49 (t, J = 6,4 Hz, 2H); 3,64 (s, 3H); 3,69 (s, 3H); 4,40 (s, 2H); 6,44 (dd, J1 = 2,0 Hz, J2 = 8,0 Hz, 1H); 6,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 6,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 6,94 (dd, J1 = 2,0 Hz, J2 = 8,8 Hz, 1H); 7,17 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,71 (s, 1H) 3. 371,72
		 243	1. 71 % 2. 3,42 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 3,48 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 3,72 (s, 3H); 4,40 (s, 2H); 7,11 (dd, J1 = 2,0 Hz, J2 = 8,4 Hz, 1H); 7,27-7,36 (m, 2H); 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 8,20 (d, J = 2,8 Hz, 1H) 3. 396,67

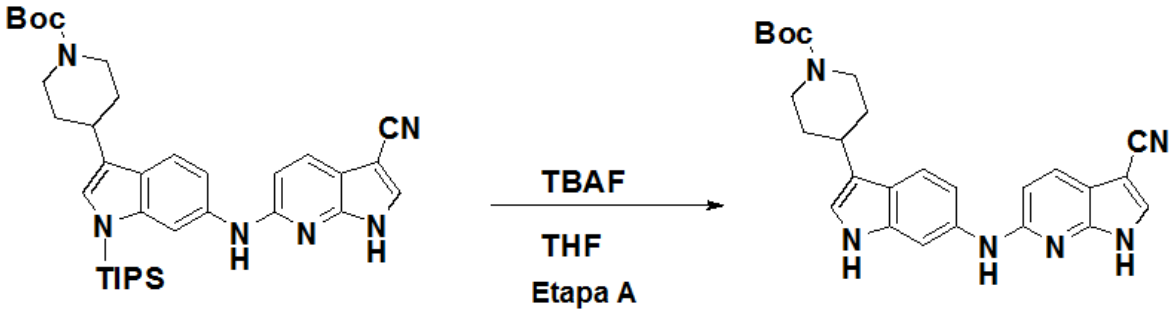
Derivado de Bromo	Derivado de Amina	Exemplo preparativo do produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MH^+ (ESI)
		 244	1. 67 % 2. 2,43 (s, 3H); 2,73 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 2,85 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 3,37 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 3,45 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 3,51 (s, 2H); 3,66 (s, 3H); 4,33 (s, 2H); 6,66 (s, 1H); 6,80 (dd, J1 = 2,0 Hz, J2 = 8,0 Hz, 1H); 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,01 (dd, J1 = 1,6 Hz, J2 = 8,4 Hz, 1H); 7,08-7,15 (m, 1H); 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H) 3. 396,74
		 245	1. 14 % 2. 3,40 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 3,48 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 3,71 (s, 3H); 3,94 (s, 3H); 4,39 (s, 2H); 7,05-7,16 (m, 2H); 7,23 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,32 (s, 1H); 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 8,07 (s, 1H) 3. 381,70
		 246	1. 67 % 2. 2,22 (s, 3H); 2,45 (t, J = 4,8 Hz, 4H); 2,99 (t, J = 4,8 Hz, 4H); 3,27 (t, J = 6,4 Hz, 2H); 3,49 (t, J = 6,4 Hz, 2H); 3,62 (s, 3H); 4,38 (s, 2H); 6,78-6,84 (m, 2H); 6,84-6,94 (m, 3H); 7,05 (sl, 1H); 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,46 (sl, 1H) 3. 425,72

Derivado de Bromo	Derivado de Amina	Exemplo preparativo do produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MH^+ (ESI)
		 247	1. 45 % 2. 3,29 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 3,50 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 3,65 (s, 3H); 4,43 (s, 2H); 6,90-7,00 (m, 2H); 7,19 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,44-7,52 (m, 1H); 7,79 (sl, 1H); 8,03 (s, 1H) 3. 346,77
		 248	1. 74 % 2. 2,96 (t, J = 4,4 Hz, 4H); 3,27 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 3,48 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 3,62 (s, 3H); 3,72 (t, J = 4,4 Hz, 4H); 4,37 (s, 2H); 6,78-6,95 (m, 5H); 7,06 (sl, 1H); 7,30 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,48 (sl, 1H) 3. 412,69
		 249	1. 73 % 2. 5,95 (s, 2H); 6,55 (dd, J1 = 2,0 Hz, J2 = 8,4 Hz, 1H); 6,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 6,74 (t, J = 7,2 Hz, 1H); 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 6,90-6,99 (m, 2H); 7,12-7,23 (m, 2H); 7,91 (sl, 1H) 3. 214,82
		 250	1. 54 % 2. 5,95 (s, 2H), 6,52 (dd, J1 = 2,0 Hz, J2 = 8,0 Hz, 1H); 6,54-6,59 (m, 1H); 6,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 6,68-6,75 (m, 1H); 6,75 (d, J = 6,0 Hz, 1H); 6,99 (q, J = 8,0 Hz, 1H) 3. 250,69

Derivado de Bromo	Derivado de Amina	Exemplo preparativo do produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MH^+ (ESI)
		 251	1. 60 % 2. 5,92 (s, 4H); 6,42 (dd, J1 = 2,0 Hz, J2 = 8,4 Hz, 2H); 6,58 (d, J = 2,0 Hz, 2H); 6,77 (d, J = 8,4 Hz, 2H) (2 d sobreposição); 7,67 (sl, 1H) 3. 258,71
		 252	1. 66 % 2. 2,99 (t, J = 4,8 Hz, 4H); 3,72 (t, J = 4,8 Hz, 4H); 5,91 (s, 2H); 6,40 (dd, J1 = 2,0 Hz, J2 = 8,0 Hz, 1H); 6,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 6,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 6,85 (d, J = 9,2 Hz, 2H); 6,92 (d, J = 9,2 Hz, 2H); 7,58 (s, 1H) 3. 299,71
		 253	1. 69 % 2. 2,35 (s, 3H); 2,43-2,55 (m, 4H); 3,60-3,75 (m, 4H); 6,98-7,09 (m, 4H); 7,12-7,21 (m, 2H); 7,32 (dt, J1 = 2,2 Hz, J2 = 8,8 Hz, 2H) 3. 314,75
		 254	1. 76 % 2. 2,34 (s, 3H); 2,42-2,54 (m, 4H); 3,58-3,76 (m, 4H); 5,93 (s, 2H); 6,64 (dd, J1 = 2,0 Hz, J2 = 8,0 Hz, 1H); 6,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 6,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 3. 340,70

Derivado de Bromo	Derivado de Amina	Exemplo preparativo do produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MH^+ (ESI)
		 255	1. 56 % 2. 1,10 (d, 18H); 1,57-1,60 (m, 3H); 1,86-1,92 (m, 2H); 2,05-2,08 (m, 2H); 2,13-2,19 (m, 2H); 2,37 (s, 3H); 2,74-2,80 (m, 1H); 2,99-3,08 (m, 6H); 3,87 (brs, 4H), 6,81-6,87 (m, 4H), 6,99 (brm, 2H); 7,14 (brs, 1H), 7,48 (d, 1H), 3. 547,66
		 256	1. 49 % 2. 1,82-1,86 (m, 2H); 1,90-1,94 (m, 2H); 2,63-2,69 (m, 4H); 3,50-3,52 (m, 4H); 3,61 (s, 3H); 3,88-3,90 (m, 4H); 6,46 (d, 1H); 7,59 (d, 1H),

Exemplo preparativo 258



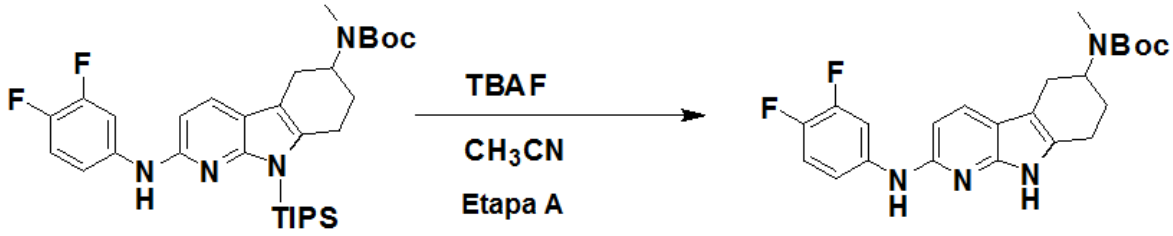
Etapa A

[00666] A uma solução do composto do título do exemplo preparativo 66 (0,056 g, 0,091 mmol) em THF (1 mL) foi adicionado fluoreto de tetrabutilamônio (0,024 g, 0,091 mmol) e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (25 %-100 % EtOAc/heptanos: mistura isocrática) para produzir o composto do título (0,026 g, 63 %).

[00667] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,40 (s, 9H), 1,50 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 4,1 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,16 (dd,

1H), 7,43 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,96 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 12,2 (s, 1H)

Exemplo preparativo 259

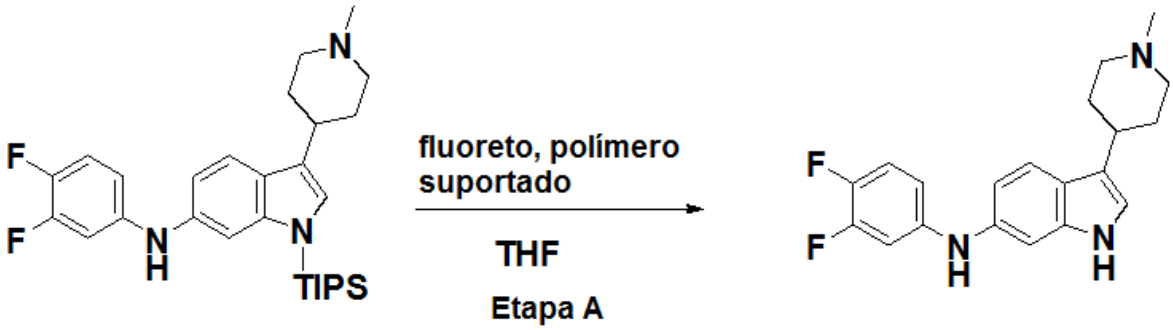


Etapa A

[00668] O composto do título do exemplo preparativo 150 (0,049 g, 0,08 mmol) foi dissolvido em acetonitrila (1 mL) e diclorometano (1 mL) e tratado com uma solução de 1 M de fluoreto de tetrabutilamônio (0,1 mL, 0,1 mmol, 1,25 eq. por grupo TIPS) em tetraidrofurano. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e os solventes foram removidos. O resíduo foi purificado pela cromatografia em sílica usando diclorometano/acetona (95/5) para produzir o composto do título como um vidro amarelo claro (0,029 g, 82 %).

[00669] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,49 (s, 3H), 1,94-2,08 (m, 2H), 2,70-2,95 (m, 7H), 4,25-4,56 (br-m, 1H), 6,33 (br-s, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,92-7,03 (m, 1H), 7,06 (q, 1H), 7,55-7,66 (m, 2H), 8,04 (br-s, 1H)

Exemplo preparativo 260



Etapa A

[00670] A uma solução do composto do título do exemplo preparativo 82 (0,150 g, 0,3 mmol) em THF (5 mL) foi adicionado fluoreto, polímero suportado (Aldrich 387789) (0,4 g). A mistura foi agitada durante a noite, filtrada e o solvente foi evaporado. O solvente foi filtrado e concentrado, e o

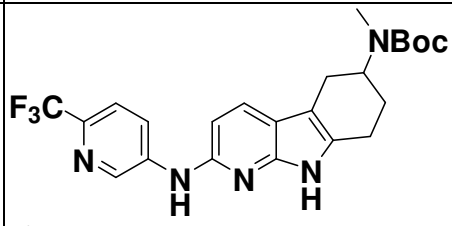
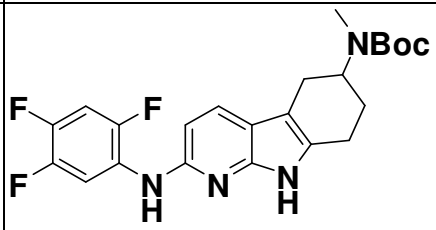
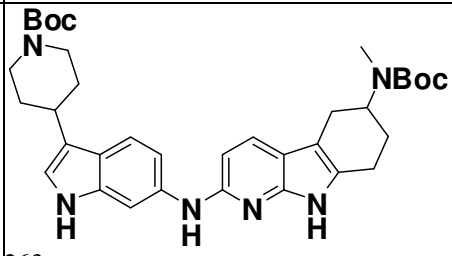
resíduo foi purificado em uma coluna de gel de sílica (metanol a diclorometano; 5 a 15 %) para produzir o composto do título (0,075 g, 73 %).

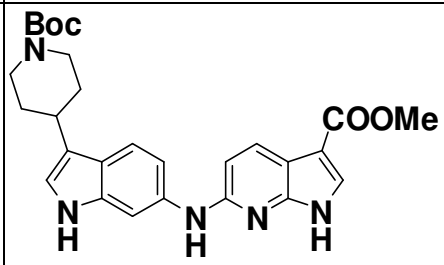
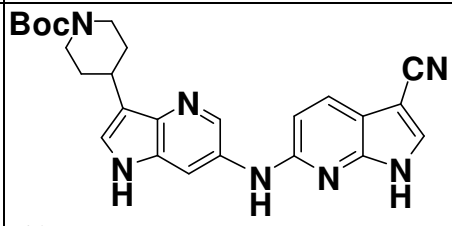
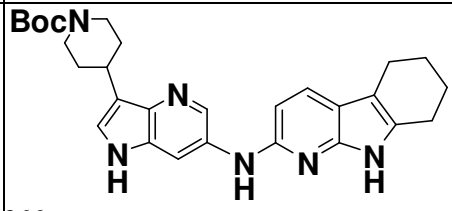
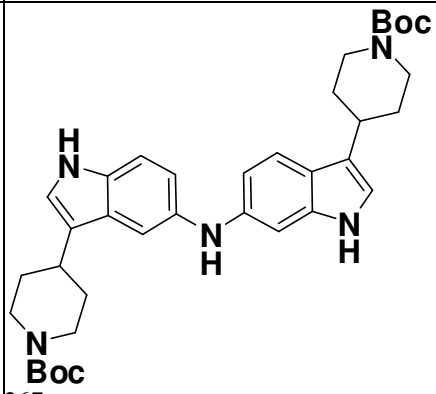
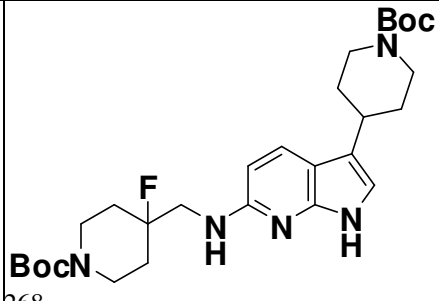
[00671] ^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-d_6): δ = 1,66-1,69 (m, 2H), 1,89-1,92 (m, 2H), 1,99-2,04 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,63-2,69 (m, 1H), 2,84- 2,87 (m, 2H), 6,72-6,77 (m, 2H), 6,85-6,90 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,20 (abq, 1H), 7,44 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 10,5 (s, 1H)

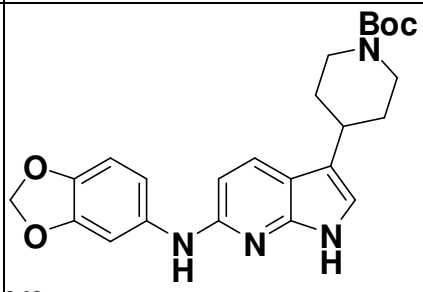
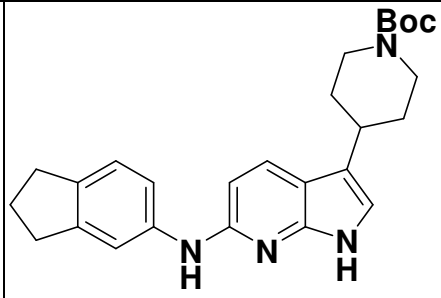
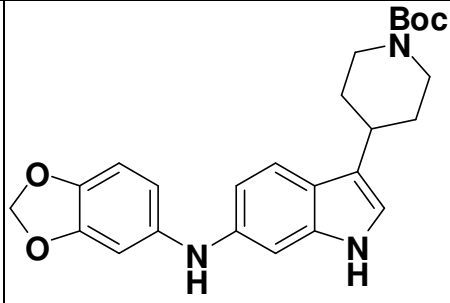
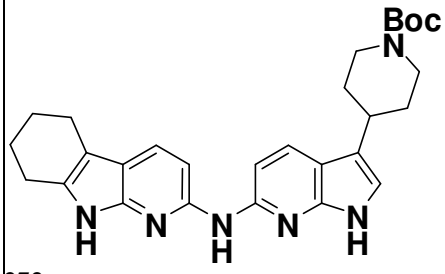
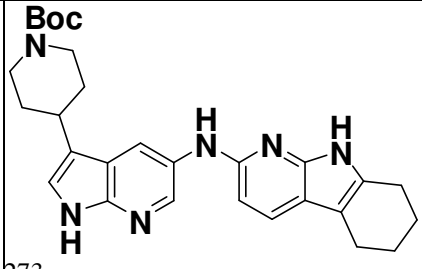
Exemplos preparativos 261 a 330

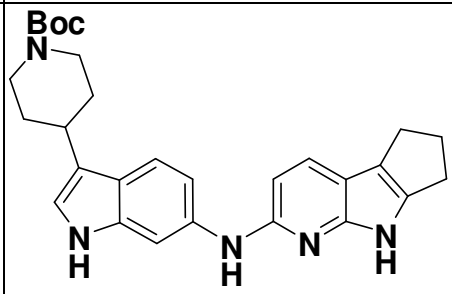
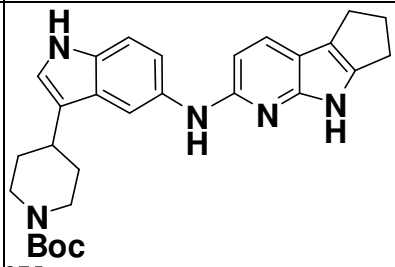
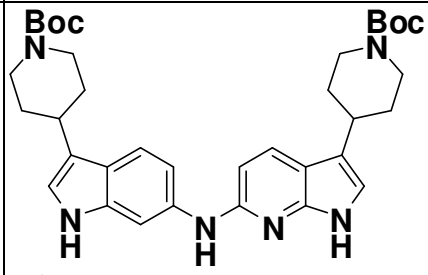
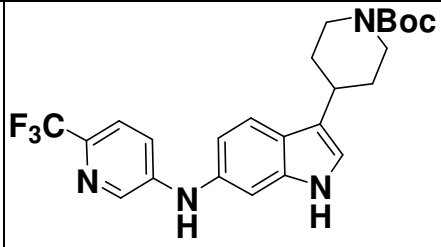
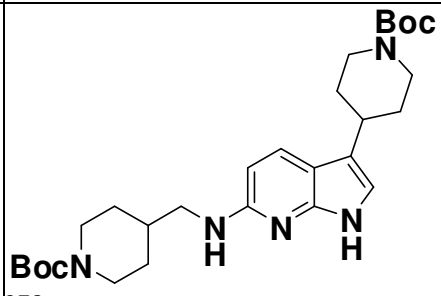
[00672] Seguindo um procedimento similar aquele descrito nos Exemplos preparativos 258(A), 259 (B), 260 (C), exceto usando os compostos a partir dos Exemplos preparativos indicados na tabela abaixo, os seguintes compostos foram preparados.

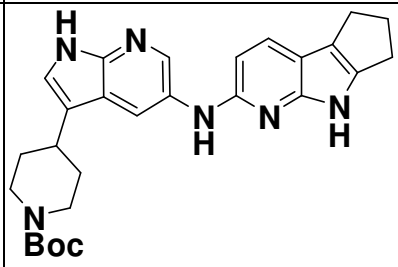
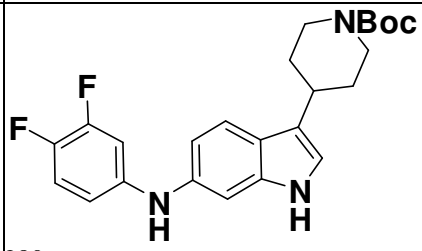
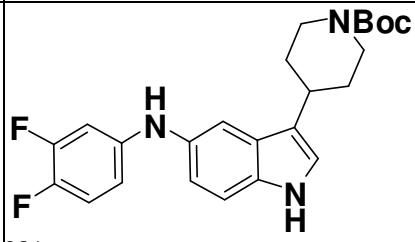
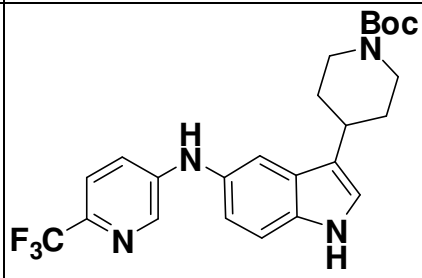
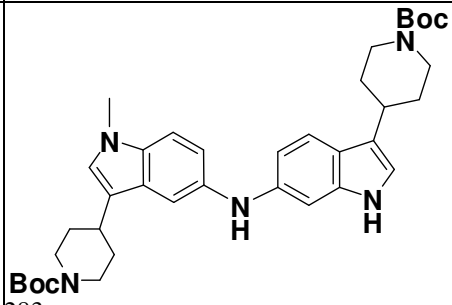
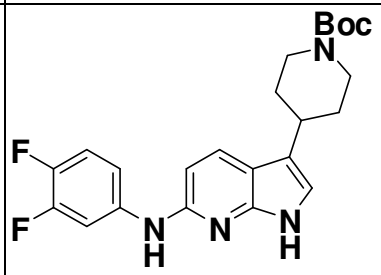
Tabela 3:

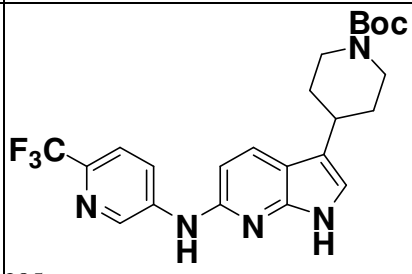
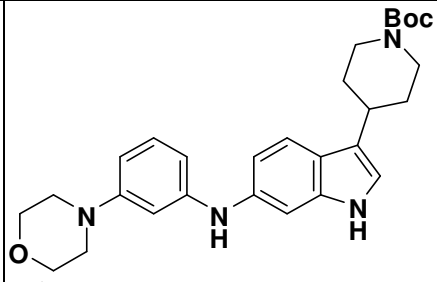
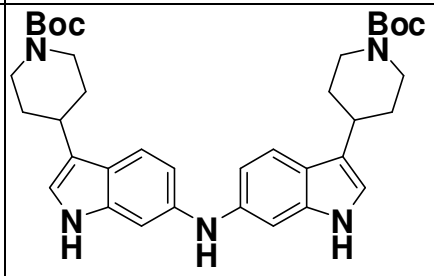
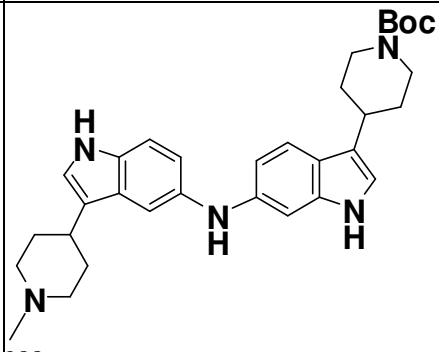
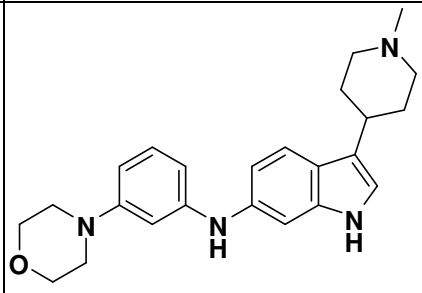
Material de partida do Exemplo preparativo	Exemplo preparativo do produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MH^+ (ESI) 4. Desproteção
151	 261	1. 84 % 2. δ = 1,50 (s, 9H), 1,96-2,05 (m, 2H), 2,70-2,95 (m, 7H), 4,25-4,55 (br-m, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,70-6,76 (br-s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,63-7,67 (m, 1H), 8,11 (br-s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,72 (s, 1H) 4. B
153	 262	1. 83 % 2. δ = 1,56 (s, 9H), 2,08-2,17 (m, 2H), 2,79-3,03 (m, 7H), 4,41-4,65 (m, 1H), 6,54 (br-s, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,03-7,11 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,16 (br-s, 1H), 8,53-8,59 (m, 1H) 4. B
157	 263	1. 69 % 2. δ = 1,51 (s, 18H), 1,94-2,07 (m, 4H), 2,65-3,00 (m, 12H), 4,15-4,55 (br-m, 3H), 6,50 (br-s, 1H), 6,63 8d, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,52-7,57 (m, 2H), 7,95 (br-s, 1H), 8,22 (br-s, 1H) 4. B

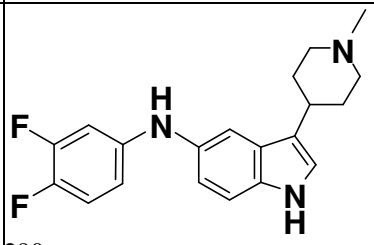
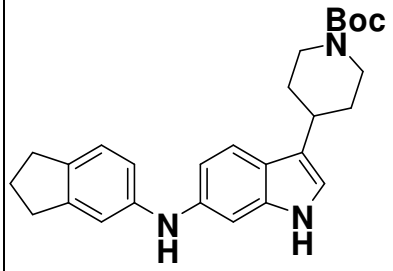
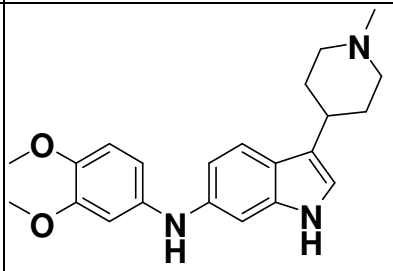
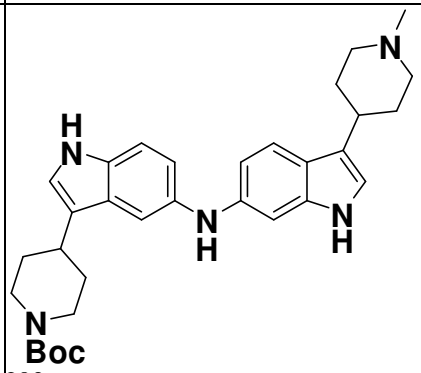
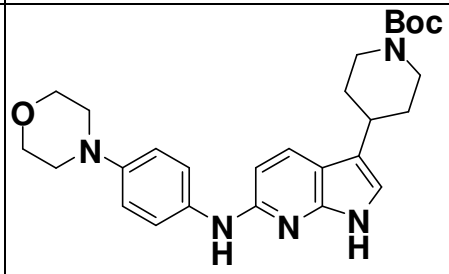
Material de partida do Exemplo preparativo	Exemplo preparativo do produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MH^+ (ESI) 4. Desproteção
158	 264	1. 74 % 2. (CD_3OD) δ 1,50 (s, 9H); 1,64 (dq, 3H); 2,05 (d, 2H); 2,9-3,1 (m, 3H); 3,88 (s, 3H); 4,20 (d, 2H); 6,74 (d, 1H); 6,93 (s, 1H); 7,09 (dd, 1H); 7,49 (d, 1H); 7,71 (s, 1H); 7,81 (d, 1H); 8,10 (d, 1H) 3. 490 4. B
67	 265	1. 83 % 2. δ = 8,41 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,44 (s, 1H) 7,06 (s, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 4,12-4,15 (m, 2H), 3,10-3,15 (s, 2H), 2,86-2,91 (m, 2H), 1,99-2,07 (m, 2H), 1,54-1,63 (m, 2H). 1.42 (s. 9H). 4. A
68	 266	1. 63 % 3. 487 4. A
69	 267	1. 64 % 2. (DMSO-d_6): δ = 7,99 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,80 (d 1H), 4,23 (m, 4H), 2,90 (m, 4H), 2,06 (m, 4H), 1,66 (m, 4H), 1,51 (s, 9H), 1,49 (s, 9H). 3. 614 4. A
159	 268	1. 72 % 4. B

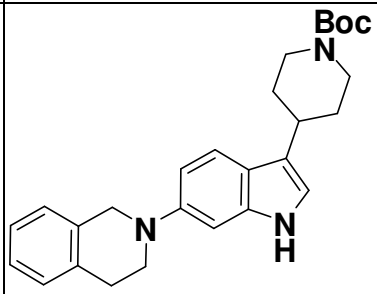
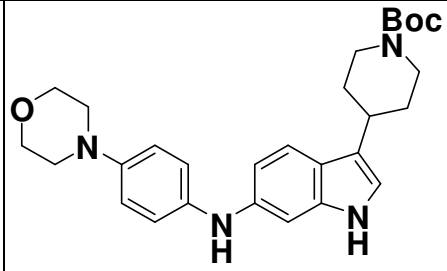
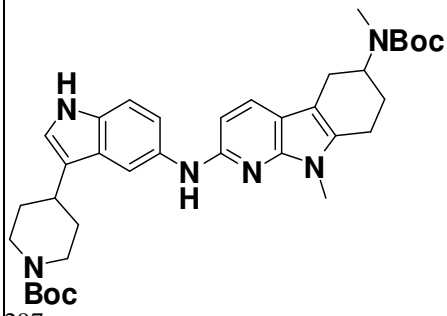
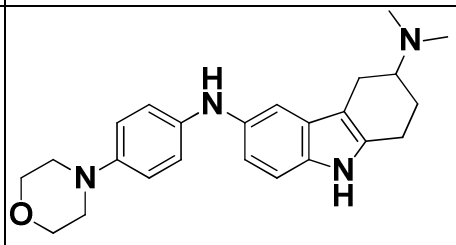
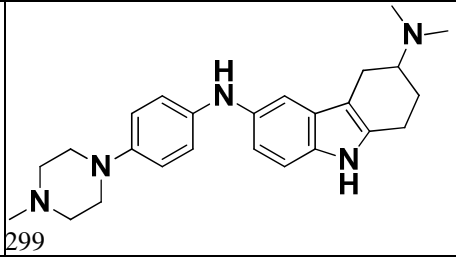
Material de partida do Exemplo preparativo	Exemplo preparativo do produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MH^+ (ESI) 4. Desproteção
160	 269	1. 57 % 3. 437 4. B
161	 270	1. 74 % 3. 433 4. B
162	 271	1. 58 % 3. 436 4. B
176	 272	1. 97 % 3. 487 4. B
70	 273	1. 35 % 3. 387 4. A

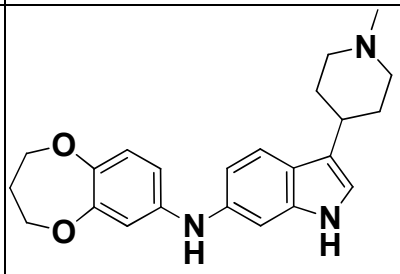
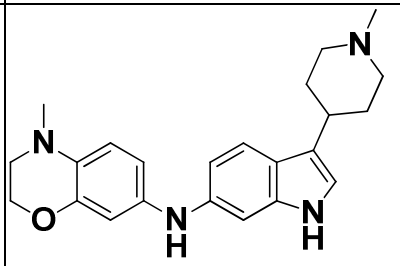
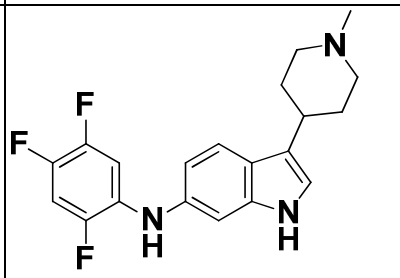
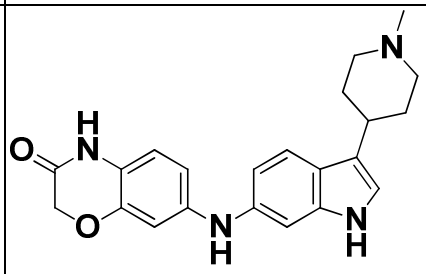
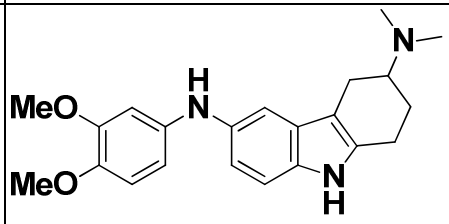
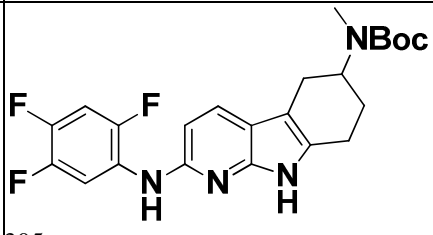
Material de partida do Exemplo preparativo	Exemplo preparativo do produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MH^+ (ESI) 4. Desproteção
71	 274	1. 59 % 2. δ = 8,56 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,53-7,58 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,24-4,25 (m 2H), 2,91-2,96 (m 4H), 2,77-2,85 (m, 4H), 2,45-2,48 (m, 2H), 1,67-1,69 (m 2H), 1,51 (s, 9H). 4. A
72	 275	1. 36 % 2. δ = 8,38 (brs, 1H), 7,97 (brs, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,15(d, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,23-4,25 (m, 2H), 2,78-2,94 (m, 7H), 2,45-2,49 (m, 2H), 2,01-2,04 (m, 2H), 1,76-1,79 (m, 2H), 1,49 (s, 9H). 4. A
165	 276	1. 67 % 3. 615 4. B
73	 277	1. 86 % 2. δ = 8,63 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,95-6,99 (m, 2H), 6,1(brs, 1H), 4,25-4,28 (m, 2H), 2,89-2,99 (m, 3H), 2,04-2,08 (m, 2H), 1,67-1,71 (m, 2H), 1,51 (s, 9H). 4. A
166	 278	1. 52 % 3. 514 4. B

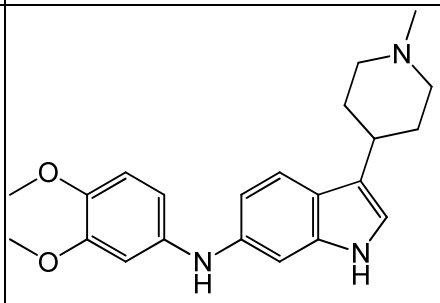
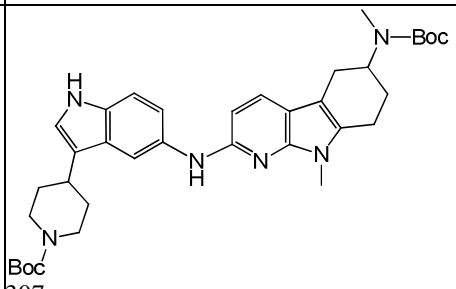
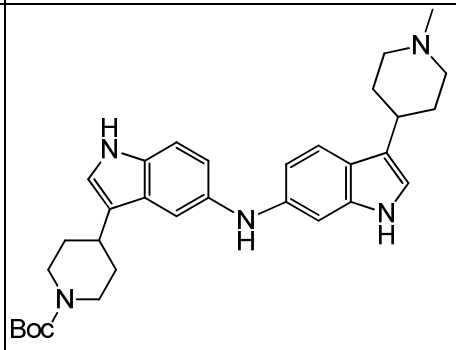
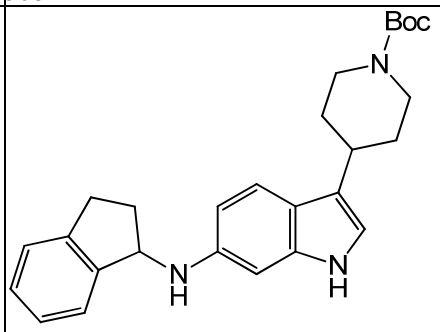
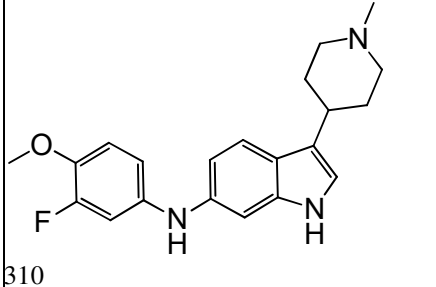
Material de partida do Exemplo preparativo	Exemplo preparativo do produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MH^+ (ESI) 4. Desproteção
74	 279	1. 86 % 2. δ = 9,51 (brs, 1H), 9,34 (brs, 1H), 8,3 (brs, 1H),7,57 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,11-4,18 (m, 2H), 2,76-2,85 (m, 9H), 2,44-2,47 (m, 2H) 1,86-1,89 (m, 2H), 1,48 (s, 9H). 4. A
75	 280	1. 70 % 2. δ = 7,91 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,98-6,99 (m, 1H), 6,83-6,89 (m, 2H), 6,65 (m, 1H), 4,23 -4,25 (m, 2H), 2,89-2,95 (m, 3H), 2,01-2,17 (m, 2H), 1,68-1,71 (m, 2H), 1,48 (s, 9H). 4. A
76	 281	1. 90 % 2. δ = 7,99 (brs, 1H), 7,39 (brs, 1H), 7,34 (d, 1H), 6,98-7,03 (m, 4H), 6,69-6,72 (m, 1H), 6,55-6,57 (m, 1H),4,22-4,26 (m, 2H), 2,86-2,93 (m, 3H), 2,01-2,05 (m, 2H), 1,58-1,70 (m, 2H), 1,50 (s, 9H). 3. 430 4. A
77	 282	1. 90 % 2. δ = 8,47 (brs, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,41-7,44 (m, 2H), 7,35 (d, 1 H), 7,14 (d, 1H), 7,00-7,04 (m, 2H), 6,12 (s,1H), 4,21-4,22 (m, 2H), 2,87-2,91 (m, 3H), 1,97-12,0 (m, 2H), 1,61-1,64 (m, 2H), 1,48 (s, 9H). 4. A
79	 283	1. 60 % 2. δ = 7,74 (brs, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,81-6,84 (m, 2H), 4,22-4,23 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 2,87-2,94 (m, 6H), 1,99-2,07(m, 4H), 1,61-1,71(m, 6H), 1,51 (s, 9H), 1,49 (s, 9H). 3. 628 4. A
167	 284	1. 68 % 3. 429 4. B

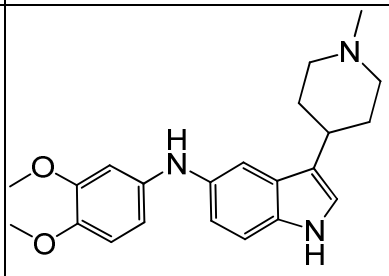
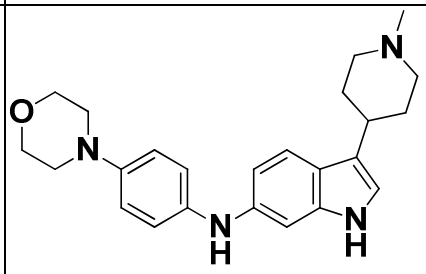
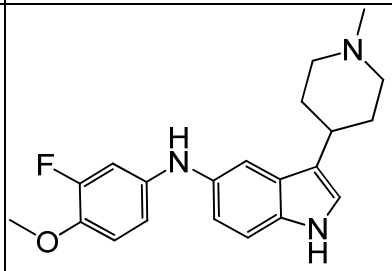
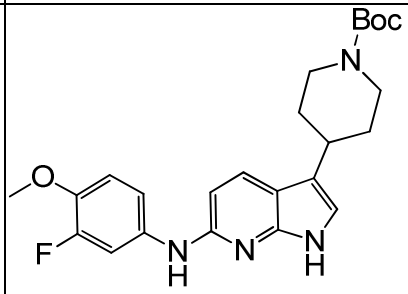
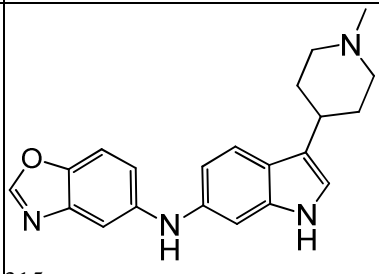
Material de partida do Exemplo preparativo	Exemplo preparativo do produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MH^+ (ESI) 4. Desproteção
168	 285	1. 72 % 3. 462 4. B
164	 286	1. 84 % 2. δ = 1,49 (s, 9H), 1,65 (m, 2H), 2,01-2,04 (m, 2H), 2,86-2,96 (m, 3H), 3,1 (m, 4H), 3,81 (M, 4H), 4,22 (brs, 2H), 6,44 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,10-7,14 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 8,04 (brs, 1H), 3. 477 4. B
169	 287	1. 61 % 3. 614 4. B
83	 288	1. 92 % 3. 528 4. C
170	 289	1. 98 % 2. 391 4. C

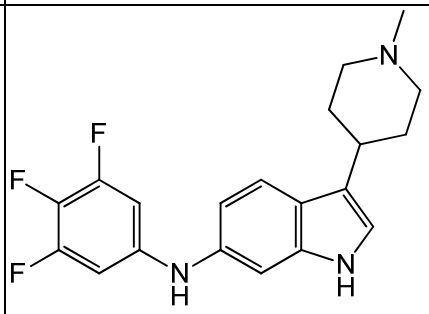
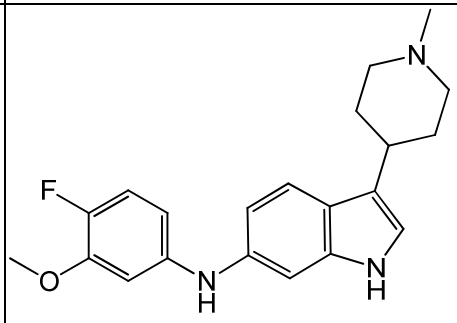
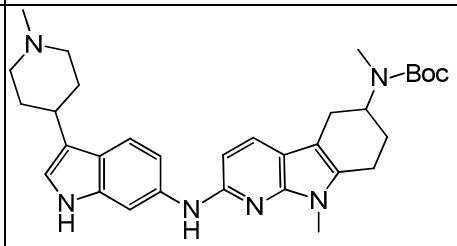
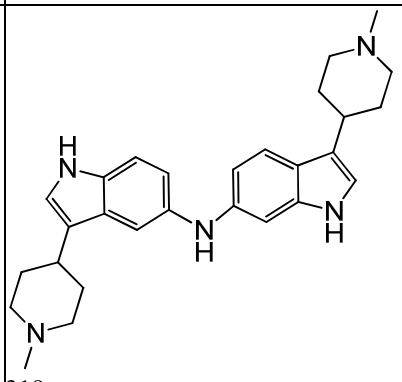
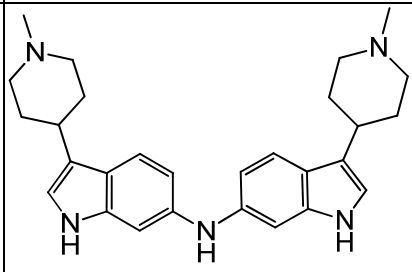
Material de partida do Exemplo preparativo	Exemplo preparativo do produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MH^+ (ESI) 4. Desproteção
81	 290	1. 92 % 2. δ = 8,23 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,94-7,01 (m, 3H), 6,68 (ddd, 1H), 6,52-6,54 (m, 1H), 5,58 (s, 1H), 2,99 (d, 2H), 2,74-2,80 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,14 (t, 2H), 2,03 (d, 2H), 1,84-1,91 (m 2H). 4. C
171	 291	1. 83 % 3. 433 4. B
85	 292	1. 73 % 2. δ = 8,00 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,63 (dd, 1H), 5,55 (s, 1H),3,87 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,06 (m, 2H), 2,82 (ttt, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,32-2,87 (t, 2H), 2,07-2,10 (m, 2H), 1,93-2,00 (m, 2H). 3. 366 4. C
84	 293	1. 43 % 3. 528 4. C
174	 294	1. 81 % 3. 478 4. A

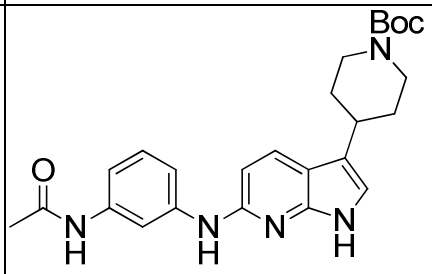
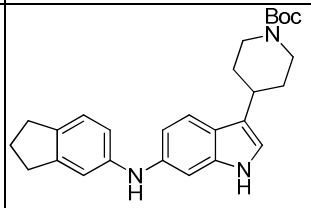
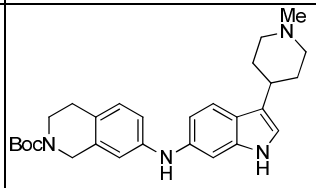
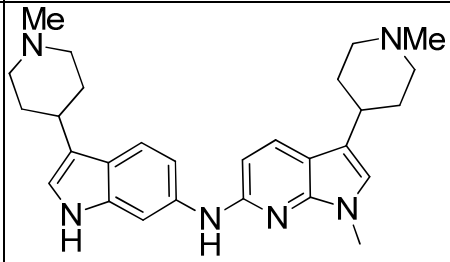
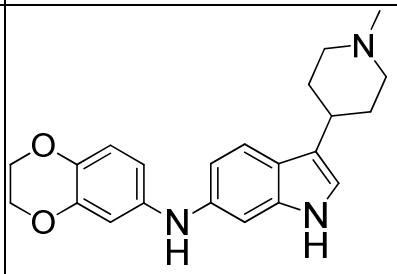
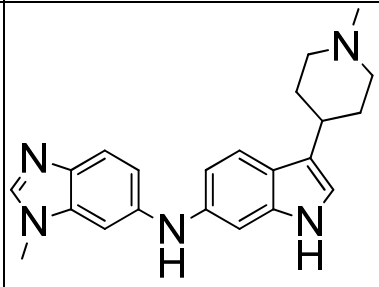
Material de partida do Exemplo preparativo	Exemplo preparativo do produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MH^+ (ESI) 4. Desproteção
87	 295	1.41 % 3. 433 4. A
179	 296	1. 56 % 3. 477 4. A
88	 297	1. 80 % 2. (DMSO-d_6): δ = 10,55 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,03 (s, 1H); 6,50 (d, 1H),4,10-4,12 (m, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,67-2,91 (m, 10H), 1,92-1,2,01 (m, 4 H), 1,58-1,64 (m, 2H), 1,42 (s, 18H) 3. 629 4. A
181	 298	1. 56 % 2. (CD_2Cl_2): δ = 1,71-1,82 (m, 1H), 2,14-2,17 (m, 1H), 2,37 (s, 6H), 2,53-2,58 (m, 1H), 2,73-2,84 (m, 4H), 3,01 (brm, 4H), 3,80 (brm, 4H), 5,48 (s, 1H), 6,80-6,82 (m, 3H), 6,90-6,92 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 8,09 (s, 1H). 3. 391.67 4. C
182	 299	1. 70 % 4. C

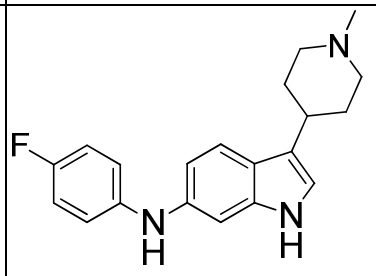
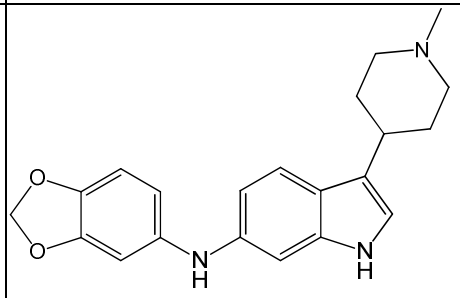
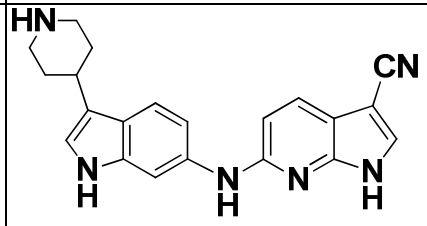
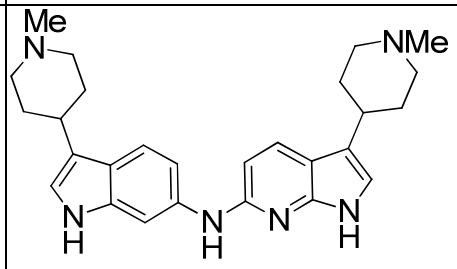
Material de partida do Exemplo preparativo	Exemplo preparativo do produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MH^+ (ESI) 4. Desproteção
183	 300	1.99 % 3. 378 4. C
184	 301	1.52 % 3. 377 4. C
185	 302	1.86 % 2. (CD_2Cl_2/MeOD): δ = 1,19 (s, 3H), 1,93-2,02 (m, 2H), 2,19-2,22 (m, 2H), 2,35-2,40 (m, 2H), 2,94-3,00 (m, 1H), 3,14-3,16 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 7,13 (m, 3H), 7,31 (brs, 1H), 7,72 (d, 1H). 3. 360 4. C
193	 303	1.31 % 4.C
194	 304	1. 67 % 3. 366,78 4. C
153	 305	1. 83 % 2. δ = 1,56 (s, 9H), 2,08-2,17 (m, 2H), 2,79-3,03 (m, 7H), 4,41-4,65 (m, 1H), 6,54 (br-s, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,03-7,11 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,16 (br-s, 1H), 8,53-8,59 (m, 1H) 4. B

Material de partida do Exemplo preparativo	Exemplo preparativo do produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MH^+ (ESI) 4. Desproteção
89	 306	1. 73 % 2. ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 8,00 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 2,4 Hz, J = 8,4 Hz, 1H), 5,55 (s, 1H),3,87 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,06 (m, 2H), 2,82 (ttt, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,32-2,87 (t, J = 10,4 Hz, 2H), 2,07-2,10 (m, 2H), 1,93-2,00 (m, 2H). 4. C
90	 307	1. 80 % 4. C
91	 308	1. 43 % 2. ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 8,0 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,64 (brs, 1H), 4,22-4,24 (m, 2H), 3,26-3,28 (m, 2H), 2,87-2,93 (m, 5H), 2,48-2,58 (m, 5H), 2,15-2,20 (m, 2H), 2,00-2,03 (m, 2H), 1,66-1,69 (m, 2H), 1,49 (s, 9H). 4. C
92	 309	1. 68 % 2. ($CDCl_3$) δ 7,76 (s, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 2H), 7,32 - 7,26 (m, 2H), 7,24-7,21 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,60 (d, 1H), 5,07 (t, 1H), 4,29 - 4,22 (m, 2H), 3,09-3,02 (m, 1H), 2,97-2,89 (m, 4H), 2,68 - 2,58 (m, 1H), 2,09 - 2,02 (m), 1,98 (dd,1H), 1,77 - 1,62 (m). 1,52 (s). 4. A
97	 310	1. 55 % 2. ^{1}H- RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) δ 8,01 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,90-6,81 (m, 2H), 6,79 - 6,69 (m, 1H), 5,56 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,02 (d, 2H), 2,83 - 2,77 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,19-2,06 (m,2H), 2,13-2,06 (m, 2H), 1,92-1,85 (m,2H). 4. C

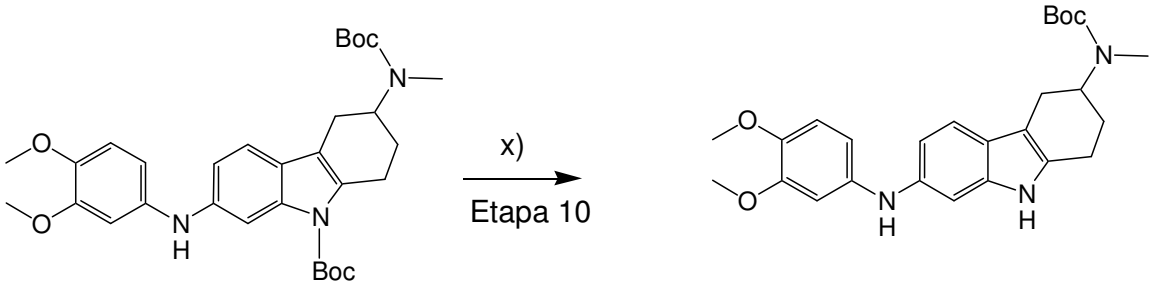
Material de partida do Exemplo preparativo	Exemplo preparativo do produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MH^+ (ESI) 4. Desproteção
98	 311	1. 77 % 2. ^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-d_6) δ 10,58 (s), 7,48 (s, 1H), 7,24-722 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,46 - 6,42 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,85 (d, *J* = 10,6 Hz, 2H), 2,68-2,59 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,04-1,98 (m, 2H), 1,93 - 1,84 (m, 2H), 1,72 - 1,68 (m, 2H). 4. C
256	 312	1. 50 % 3.391 4. A
99	 313	1. 3. 4. C
100	 314	1. 76 % 2. ($CDCl_3$) δ 8,28 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,04 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,96-6,92 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,54 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,30 - 4,25 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,92-2,86 (m, 3H), 2,01 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 1,68-1,66 (m, 2H), 1,51 (m,9H). 4. A
108	 315	1. 55 % 4. A

Material de partida do Exemplo preparativo	Exemplo preparativo do produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MH^+ (ESI) 4. Desproteção
111	 316	1. 80 % 2. ($CDCl_3$) δ 7,97 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,88 (dd, , 1H), 6,53 (dd, 2H), 5,68 (s, 1H), 3,03 (d, ,2H), 2,89 - 2,72 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,21-2,07 (m, 4H), 1,93-1,85 (m, 2H). 4. C
112	 317	1. 73 % 2. ^{1}H RMN (400 M Hz, $CDCl_3$) δ 7,89 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,00 - 6,84 (m, 2H), 6,70 (dd, *J* = 7,4, 2,6 Hz, 1H), 6,57 - 6,51 (m, 1H), 5,60 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,14-3,11 (m, 2H), 2,88-2,82 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,30 (s, 2H), 2,13-2,10 (m, 2H), 2,04 - 1,98 (m, 2H). 4. C
115	 318	1. 73 % 2. ($CDCl_3$): δ 8,15 (s, 1H), 7,58-7,56 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,02 2,99 (m, 2H),2,87-2,77 (m, 9H), 2,37 (s, 3H),2,19-2,06 (m, 8H) 1,51 (s, 9H). 4. C
116	 319	1. 68 % 2. ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 7,48 (d, = 8,4 Hz, 2H), 7,4 (s, 2H), 6,97 (d, 2H), 6,94 (s, 2H), 6,77 (d, 2H), 3,49-3,46 (m, 4H), 3,13- 3,07 (m, 4H), 2,98-2,97 (m, 2H), 2,12- 2,11 (m, 4H), 1,94-1,87 (m, 4H). 4. C
117	 320	1. 80 % 2. ($CDCl_3$): δ = 8,06 (brs, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,06 (s, 2H), 6,85 (d, 2H), 6,78 (s, 2H), 5,68 (s, 2H), 3,00-2,98 (m, 4H), 2,80-2,77 (m, 2H), 2,35 (s, 6H),2,19-2,03 (m, 8H), 1,89-1,83 (m, 4H). 4. C

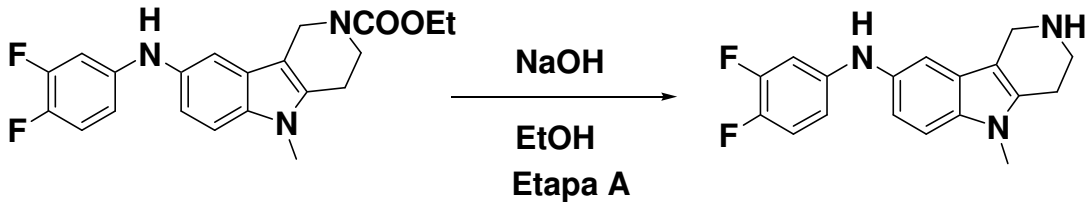
Material de partida do Exemplo preparativo	Exemplo preparativo do produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MH^+ (ESI) 4. Desproteção
208	 321	4. A
209	 322	1. 83 % 2. 432,60 4. A
219	 323	1. 77 % 2. 461,75 4. A
214	 324	1. 71 % 2. □ = 1,97-2,18 (m, 4H); 2,18-2,40 (m, 4H); 2,94 (s, 3H); 2,96 (s, 3H); 3,09-3,31 (m, 6H); 3,64 (t, J = 12,4 Hz, 4H); 3,89 (s, 3H); 6,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,06-7,13 (m, 2H), 7,23 (s, 1H); 7,45-7,51 (m, 1H); 7,75-7,82 (m, 1H); 8,33 (d, J = 8,8 Hz, 1H) 3. 457,79 4. C
218	 325	1. 51 % 2,□□ = 2,07 (dq, J1 = 2,8 Hz, J2 = 12,8 Hz, 2H); 2,29 (d, J = 14,0 Hz, 2H); 2,93 (s, 3H); 3,14-3,28 (m, 3H); 3,63 (d, J = 12,0 Hz, 2H); 4,28 (s, 4H); 6,88-7,04 (m, 4H); 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,301 (s, 1H); 7,78-7,88 (m, 1H) 3. 364,74 4. C
221	 326	1. 76 % 2. 2,07 (dq, J1 = 3,6 Hz, J2 = 13,2 Hz, 2H); 2,32 (d, J = 13,2 Hz, 2H); 2,93 (s, 3H); 3,10-3,28 (m, 3H); 3,56-3,69 (m, 2H); 3,96 (s, 3H); 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,06 (s, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,28 (s, 1H); 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,61 (m, 2H); 9,10 (s, 1H) 3. 360,68 4. C

Material de partida do Exemplo preparativo	Exemplo preparativo do produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 3. MH^+ (ESI) 4. Desproteção
220	 327	1. 76 % 2. 2,55-2,71 (m, 4H); 3,05 (s, 3H); 3,42-3,55 (m, 1H); 3,55-3,69 (m, 2H); 4,00 (d, J = 11,6 Hz, 2H); 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,51 (s, 1H); 7,53-7,63 (m, 5H); 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 11,18 (sl, 2H) 3. 324,73 4. C
217	 328	4. C
66	 329	4. A
211	 330	4.C

Exemplo preparativo 331



Exemplo preparativo 332



Etapa A

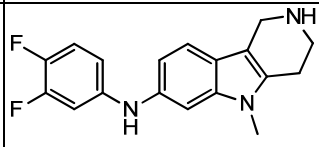
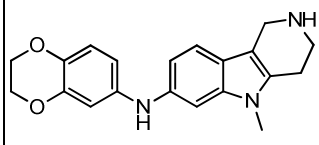
[00673] A uma solução do composto do título do exemplo preparativo 227 (0,127 g, 0,330 mmol) em etanol absoluto (Volume: 10 ml) foi adicionado hidróxido de sódio (0,132 g, 3,30 mmol). A mistura resultante foi aquecida pelas micro-ondas a 180°C por 20 minutos. A solução foi concentrada por secura. O produto foi extraído com acetato de etila e salmoura. As camadas orgânicas foram coletadas, secadas em Na_2SO_4, filtradas e concentradas por secura. O resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante em DCM/MeOH para produzir o composto do título como um sólido avermelhado (0,070 g, 68 %).

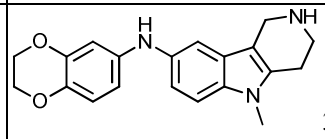
[00674] MS (ESI); m/z = 314,71 (MH^+)

Exemplos preparativos 333 a 335

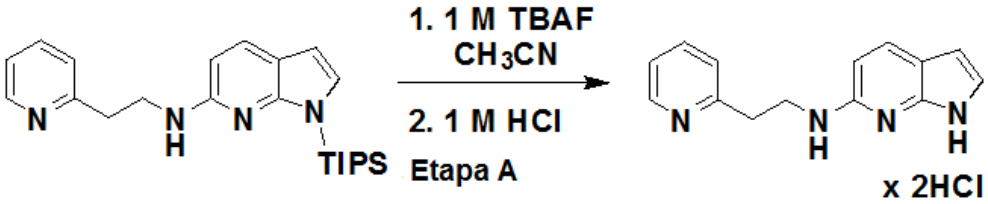
[00675] Seguindo o procedimento de desproteção descrito no Exemplo preparativo 332, exceto usando os derivados de carbamato indicados na tabela abaixo, os seguintes compostos foram preparados.

Tabela 4:

Material de partida do exemplo preparativo	Exemplo preparativo do produto	1. rendimento (%) 2. MS ESI (MeOH) 3. 1H RMN (CDCl3)
230	 333	1. 94 % 2. 314,81
229	 334	1. 97 % 2. 336,82 3. 2,74 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 3,27 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 3,54 (s, 3H); 4,06 (s, 2H); 4,20-4,33 (m, 4H); 6,55 (dd, J1 = 2,8 Hz, J2 = 8,8 Hz, 1H); 6,62 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 6,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 6,81 (dd, J1 = 1,6 Hz, J2 = 10,0 Hz, 1H); 6,98 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H)

Material de partida do exemplo preparativo	Exemplo preparativo do produto	1. rendimento (%) 2. MS ESI (MeOH) 3. 1H RMN (CDCl3)
228	 35	1. 90 % 2. 336,81

EXEMPLO 1



Etapa A

[00676] O composto do título do exemplo preparativo 1 (0,048 g, 0,125 mmol) foi dissolvido/recolocado em suspensão em acetonitrila (1 mL) e tratado com uma solução de 1 M de fluoreto de tetrabutilamônio (0,15 mL, 0,15 mmol) em tetraidrofurano. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e os solventes foram removidos. O resíduo foi purificado por PREP-TLC usando acetato de etila para produzir a base livre como um óleo laranja. Este material foi tratado com a solução aquosa de 1 M de cloreto de hidrogênio (3 mL). O solvente foi removido usando um secador por congelamento para produzir o composto do título como um sólido amarelo claro (0,028 g, 73 %).

[00677] ^{1}H-RMN (400 M Hz, D_2O): δ = 3,32 (t, 2H), 3,78 (t, 2H), 6,41-6,44 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,38 (t, 1H), 8,53 (d, 1H)

[00678] MS (ESI); m/z = 239,83 (MH^+).

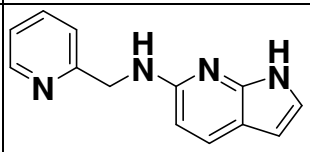
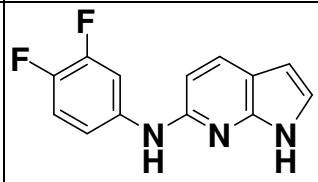
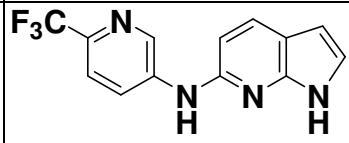
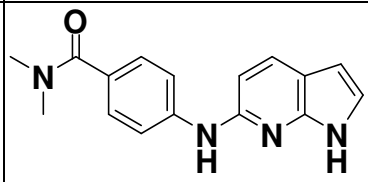
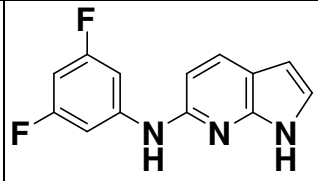
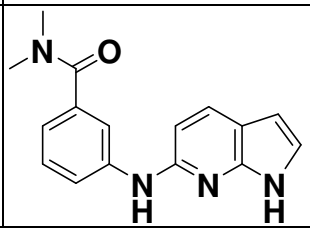
EXEMPLOS 2 A 23

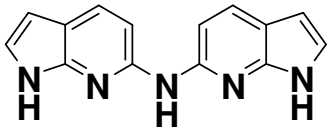
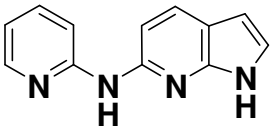
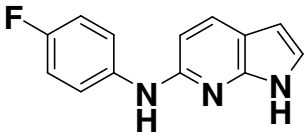
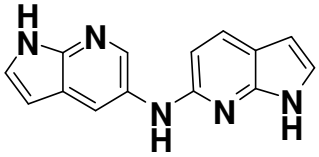
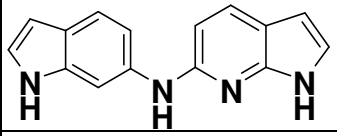
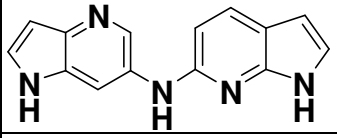
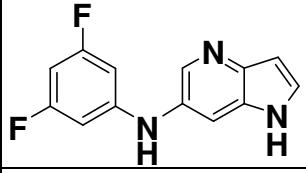
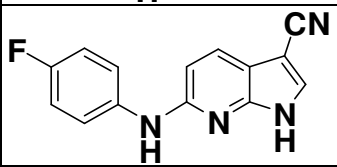
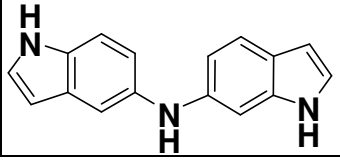
[00679] Seguindo um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo 1, exceto usando os compostos a partir dos Exemplos preparativos indicados na tabela abaixo, os seguintes compostos foram preparados. Para os exemplos preparativos sem grupo de proteção TIPS apenas o tratamento de

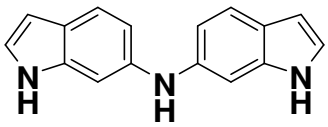
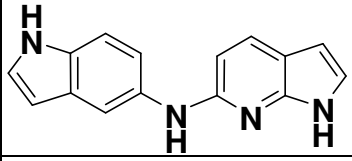
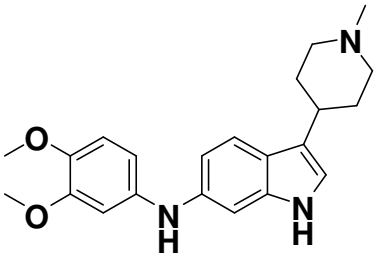
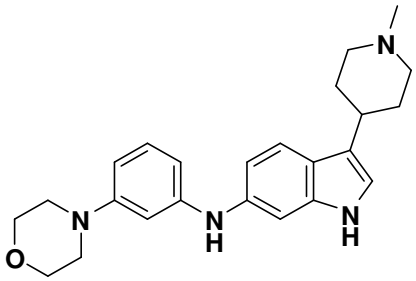
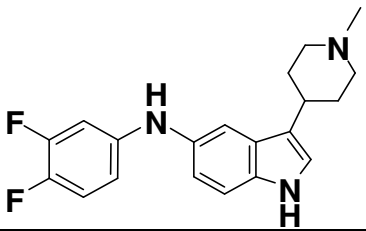
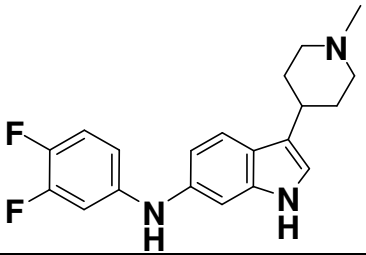
cloreto de hidrogênio aquoso foi conduzido. Para os exemplos 19 a 23 polímero suportando flúor foi usado pela clivagem do grupo de proteção TIPS.

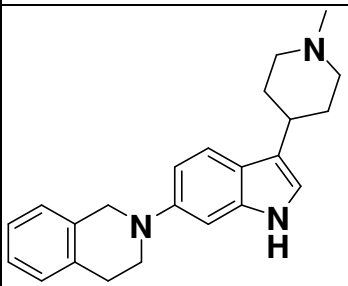
[00680] Todos os compostos do exemplo abaixo foram obtidos como seus sais HCl a não ser indicado de outra maneira.

Tabela 5:

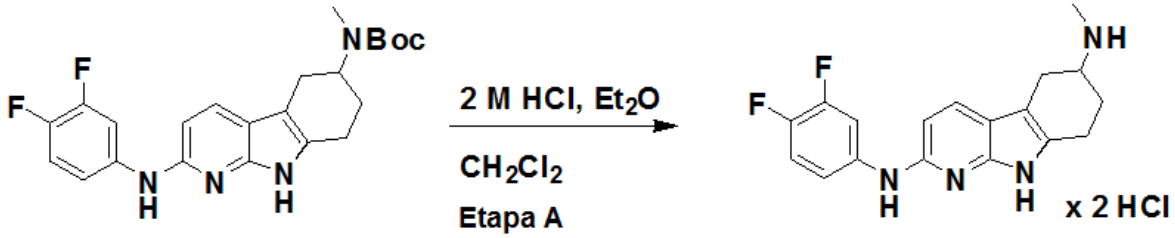
Exemplo	Exemplo do composto preparativo	Produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN (DMSO-d_6/D_2O) 3. MH^+ (ESI)
2	2		1. 67 % 2. δ = 5,07 (s, 2H), 6,50-6,55 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,91 (t, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,49 (t, 1H), 8,68 (d, 1H) 3. 224,91
3	145		1. 69 % 2. δ = 6,30 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,26-7,30 (d, 2H), 7,78 (d, 1H), 8,14-8,21 (m, 1H) 3. 247,86
4	146		1. 66 % 2. δ = 6,34 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,52 (dd, 1H), 8,99 (d, 1H) 3, 279,87
5	149		1. 63 % 2. 2,98 (s, 6H), 6,33 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,12-7,14 (m, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,85 (d, 1H) 3. 282,93
6	147		1. 67 % 2. δ = 6,32 (d, 1H), 6,58 (dt, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,51-7,56 (m, 2H), 7,82 (d, 1H) 3. 247,87
7	148		1. 57 % 2. δ = 2,93-3,00 (m, 6H), 6,33 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,10-7,12 (m, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,79-7,81 (m, 1H), 7,84 (d, 1H)

Exemplo	Exemplo do composto preparativo	Produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN (DMSO-d_6/D_2O) 3. MH^+ (ESI)
8	47	 base livre	1. 48 % 2. (CD_3OD) δ 6,49 (m, 1H); 6,69 (m, 2H); 7,40 (m, 2H); 7,80 (m, 1H); 8,11 (m, 2H) 3. 249,89
9	58		1. 74 % 2. (DMSO-d_6): δ 8,37 (d, 1H), 8,18 (td, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,0 (d, 1H), 6,91(s, 1H), 6,48 (dd, 1H),
10	59		1. 64 % 2. (DMSO-d_6): δ = 11,18 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,06-7,10 (m, 3H), 6,55 (d, 1H), 6,26 (m, 1H)
11	60		1. 73 % 2. (DMSO-d_6): δ = 12,4 (s, 1H), 11,3 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,14 (t, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,63 (dd, 1H)
12	61		1. 50 % 3. 248,9
13	57		1. 71 % 3. 250
14	63		1. 81 % 2. 246
15	64		1. 73 % 3. 252
16	65		1. 54 % 3. 248

Exemplo	Exemplo do composto preparativo	Produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN (DMSO-d_6/D_2O) 3. MH^+ (ESI)
17	177		1. 84 % 2. (DMSO-d_6): δ = 6,30 (s,2H); 6,80 (dd, 2H); 7,05-7,18 (m, 4H), 7,37 (d, 2H); 7,68 (s, 1H); 10,71 (s, 2H)
18	62		1. 58 % 3. 248
19	292		1. 62 % 2. (DMSO-d_6) δ = 10,5 (s, 1H) 7,49 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,59 (dd, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,50-3,57 (m, 2H), 3,13-3,17 (m, 2H), 2,94-2,96 (t, 1H), 2,78 (d, 3H), 2,10-2,13 (m, 2H), 1,97-2,00 (2H), 3. 366
20	170		1. 55 % 2. δ = 1,97 (m, 2H), 2,33 (d, 2H), 2,92 (s, 3H), 3,17-3,23 (m, 3H), 3,62-3,64 (m, 6H), 4,08 (m, 4H), 6,99 (d, 2H), 7,13 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,66 (d, 1H), 3. 390,98
21	81		1.70 % 2. δ = 10,9 (s, 1H), 7,39-7,46 (m, 2H), 7,22-7,29 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,79 (ddd, 1H), 6,69 (m, 1H), 3,56 (d, 2H), 3,17-3,26 (m, 2H), 3,05-3,1 (t, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 2,03-2,06 (m, 2H), 3. 341, 342
22	82		1. 83 % 2, (DMSO-d_6): δ = 10,6 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,89 (ddd, 1H), 6,73 -6,79 (m, 1H), 3,44-3,47 (m, 2H), 3,08-3,13 (m, 2H), 2,95-2,97 (m, 1H), 2,75 (d, 3H), 2,07 (m, 4H), 3. 341, 342

Exemplo	Exemplo do composto preparativo	Produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN (DMSO-d_6/D_2O) 3. MH^+ (ESI)
23	86		1.68 % 3.345

EXEMPLO 24



Etapa A

[00681] O composto do título do exemplo preparativo 259 (0,03 g, 0,07 mmol) foi dissolvido em diclorometano (1 mL) e tratado com a solução de 2 M do cloreto de hidrogênio (1 mL) em éter dietílico. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e o precipitado foi coletado pela filtração. Os sólidos foram lavados com éter dietílico (5 mL) e então secados sob pressão reduzida para produzir o composto do título como um sólido branco (0,021 g, 75 %).

[00682] ^{1}H-RMN (400 M Hz, D_2O): δ = 1,93-2,05 (m, 1H), 2,20-2,59 (m, 1H), 2,65-2,80 (m, 6 H), 3,10 (dd, 1H), 3,48-3,55 (m, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,94-7,02 (m, 1H), 7,15-7,21 (m, 2H), 7,90 (d, 1H)

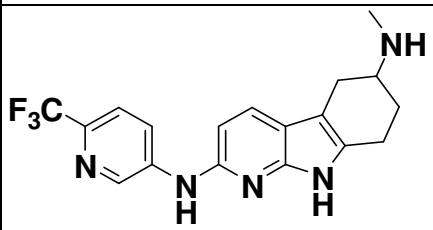
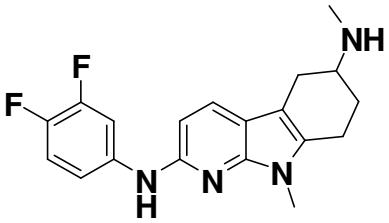
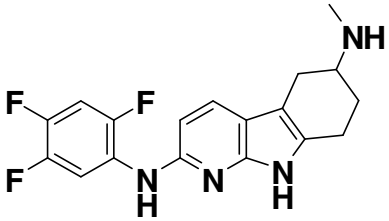
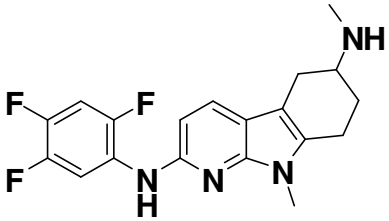
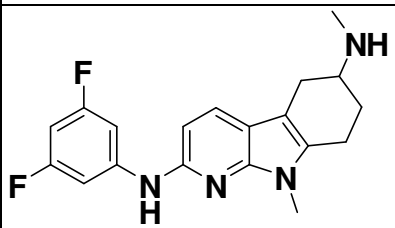
MS (ESI); m/z = 328,95 (MH^+).

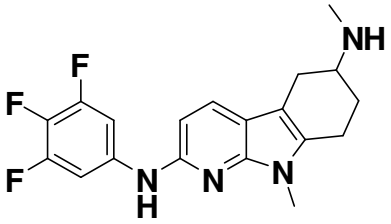
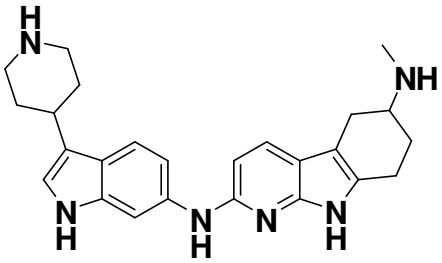
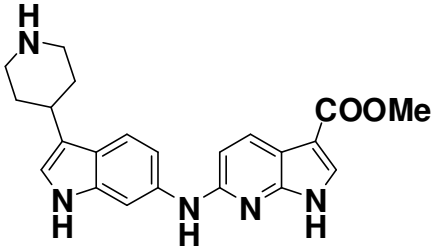
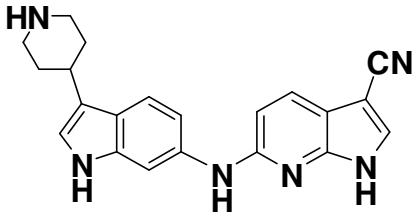
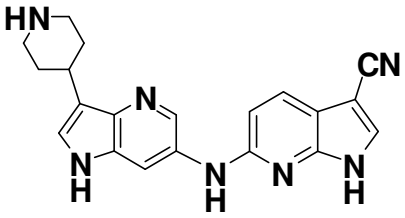
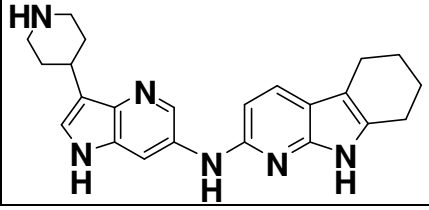
EXEMPLOS 25 A 203

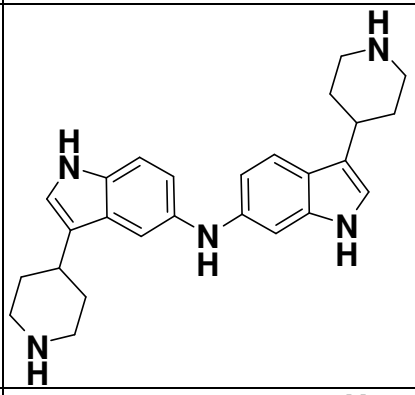
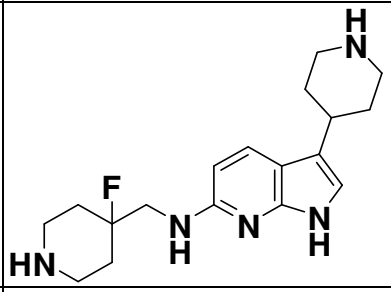
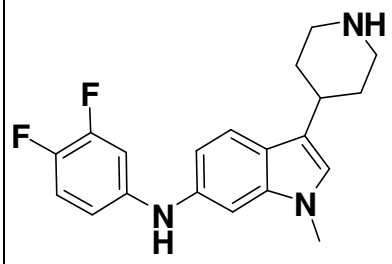
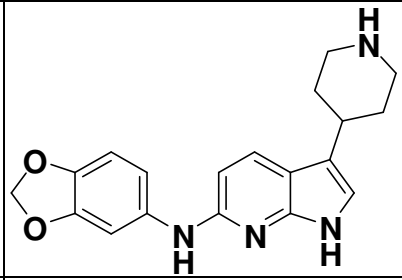
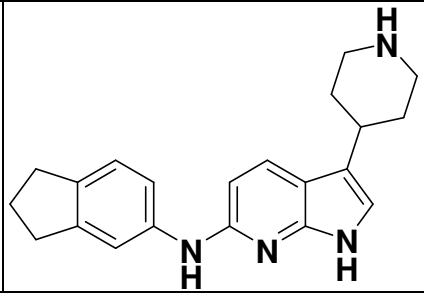
[00683] Seguindo um procedimento similar como aquele descrito no Exemplo 24, exceto usando os compostos a partir dos Exemplos preparativos indicados na tabela abaixo, os seguintes compostos foram preparados. No caso do precipitado foi formado, os solventes foram removidos e o resíduo foi dissolvido em água (5 mL). A evaporação da solução aquosa usando um

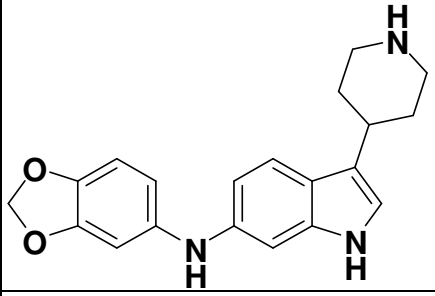
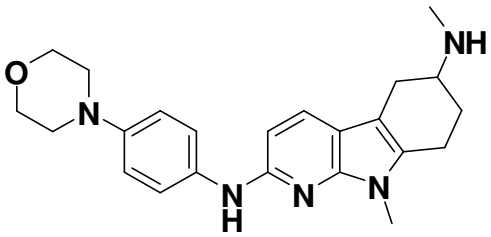
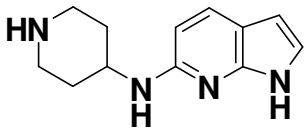
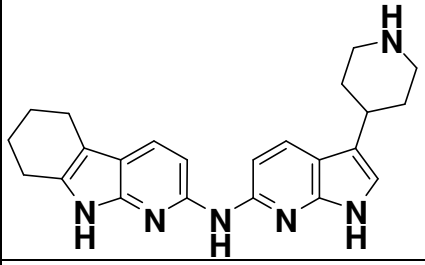
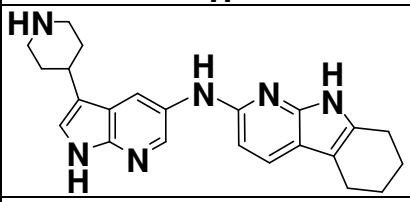
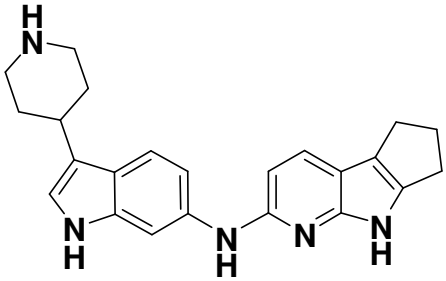
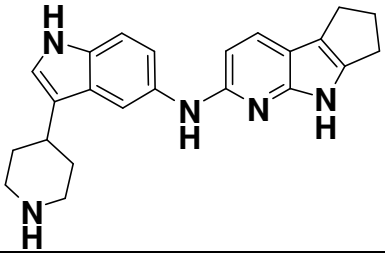
secador por congelamento produziu o composto dos títulos. Todos os compostos do exemplo abaixo foram obtidos como seus sais HCl, exceto de outra maneira indicado.

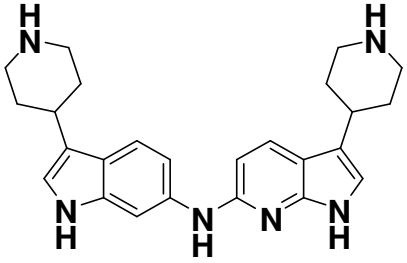
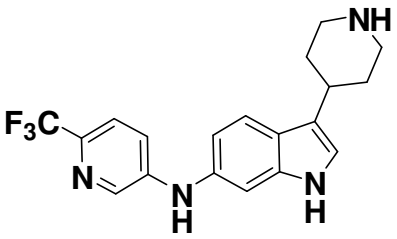
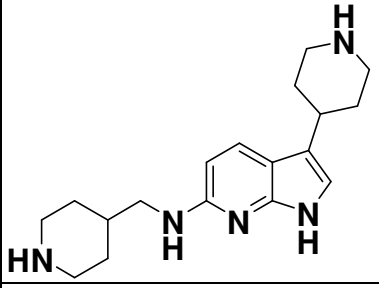
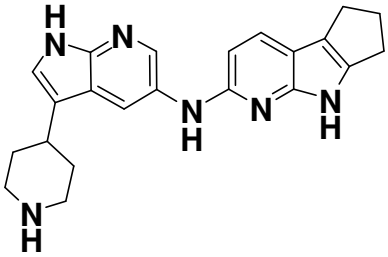
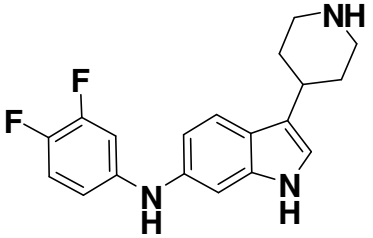
Tabela 6:

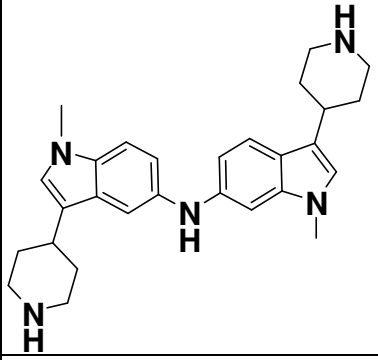
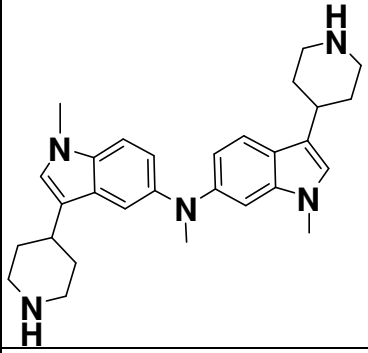
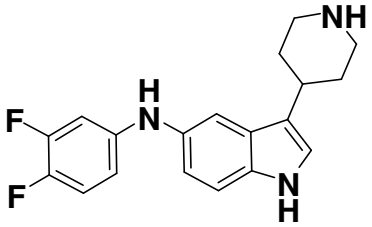
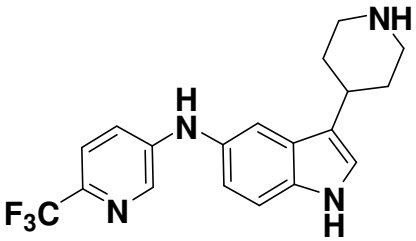
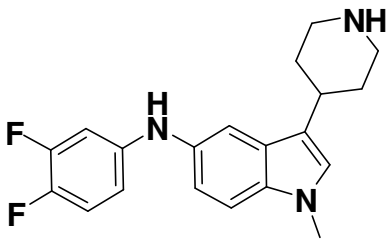
Exemplo	Composto do exemplo preparativo	Produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
25	261		1. 78 % 2. δ = 1,88-1,95 (m, 1H), 2,20-2,23 (m, 1H), 2,60-2,75 (m, 6H), 3,03 (dd, 1H), 3,39-3,44 (m, 1H), 6,60 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,72-7,77 (m, 2H), 8,32 (s, 1H) 3. 361,94
26	152		1. 75 % 2. δ = 1,94-2,03 (m, 1H), 2,22-2,30 (m, 1H), 2,65-2,80 (m, 6H), 3,08 (dd, 1H), 4,43-3,50 (m, 4H), 6,55 (d, 1H), 6,91-6,97 (m, 1H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,81 (d, 1H) 3. 342,97
27	262		1. 62 % 2. δ = 1,95-2,02 (m, 1H), 2,22-2,26 (m, 1H), 2,65-2,69 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,75-2,80 (m, 2H), 3,10 (dd, 1H), 3,47-3,51 (m, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,10-7,16 (m, 1H), 7,40-7,46 (m, 1H), 7,85 (d, 1H) 3. 347,58
28	154		1. 87 % 2. (DMSO-d_6/D_2O); δ = 1,85-1,91 (m ,1H), 2,20-2,26 (m, 1H), 2,60-2,64 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,71-2,80 (m, 2H), 3,10 (dd, 1H), 3,35-3,40 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 6,65 (d, 1H), 7,27-7,35 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,53-8,60 (m, 1H) 3. 361,56
29	155		1. 79 % 2. (DMSO-d_6/D_2O); δ = 1,85-1,91 (m, 1H), 2,22-2,27 (m, 1H), 2,58-2,64 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,73-2,87 (m, 2H), 3,10 (dd, 1H), 3,35-3,40 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 6,45-6,51 (m, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,65 (d, 1H) 3. 343,59

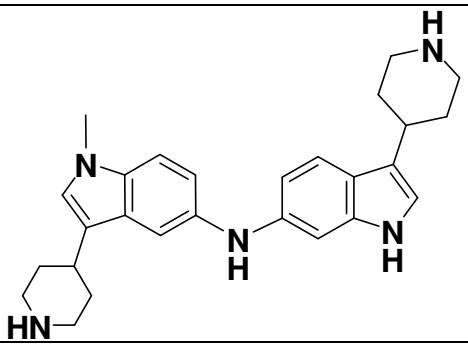
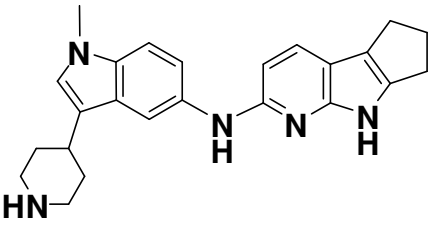
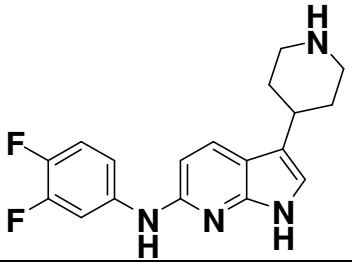
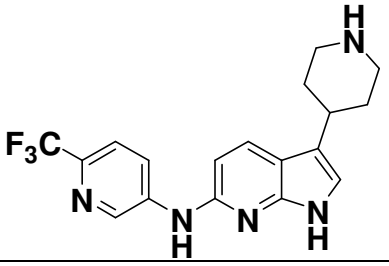
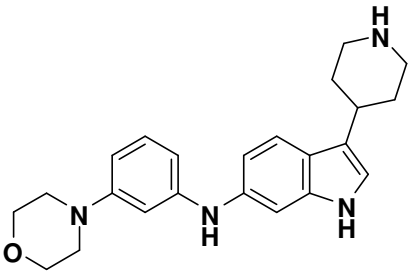
Exemplo	Composto do exemplo preparativo	Produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
30	156		1. 78 % 2. (DMSO-d_6/D_2O); δ = 1,85-1,91 (m, 1H), 2,21-2,26 (m, 1H), 2,58-2,64 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 3,08 (dd, 1H), 3,33-3,39 (m, 1H), 3,53 8s, 3H), 6,50 (d, 1H), 7,55-7,60 (m, 2H), 7,65 (d, 1H) 3. 361,56
31	263		1. 68 % 2. δ = 1,81-2,04 (m 3H), 2,18-2,23 (m, 3H), 2,65-2,82 (m, 6H), 3,10-3,17 (m, 4H), 3,42-3,52 (m, 3H), 6,64 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,94 (d, 1H) 3. 415,03
32	264		1. 76 % 2. δ 1,58-1,77 (m, 2H); 1,94-2,13 (m, 2H); 2,81 (sl, 1H); 3,02 (t, 2H); 3,39 (d, 2H); 3,71 (s, 3H); 6,49 (d, 1H); 6,72 (s, 1H); 6,91 (s, 1H); 7,06 (s, 1H); 7,31 (s, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,89 (d, 1H) 3. 389,86
33	339		1. 2. (DMSO-d_6): δ = 12,2 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 8,94 (brs, 2H), 7,95 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,79 (d, 1H), 4,7 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,94(m, 2H),
34	265		2. (DMSO-d_6): δ = 8,61 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,65 (s, H), 7,57 (s, 1H), 7,51(s, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 3,1 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 1,84-1,91 (m, 2H),
35	266		1. 91 % 3. 386

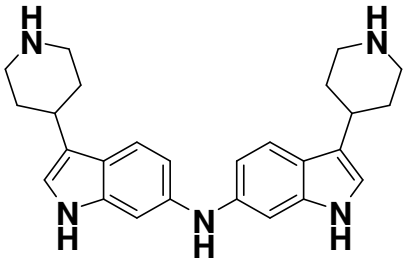
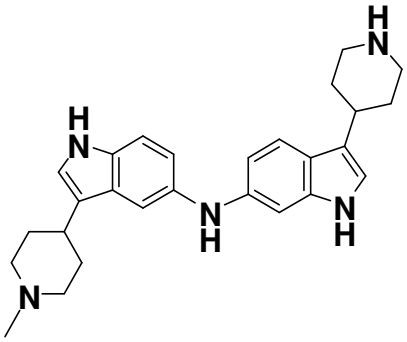
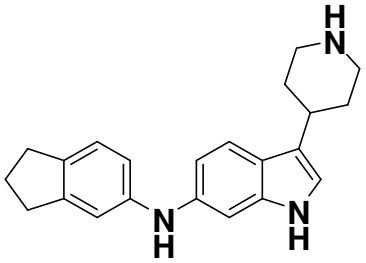
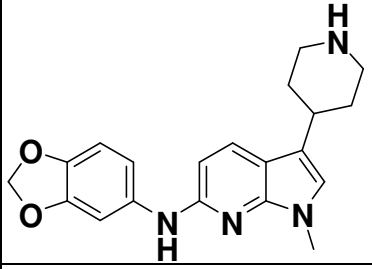
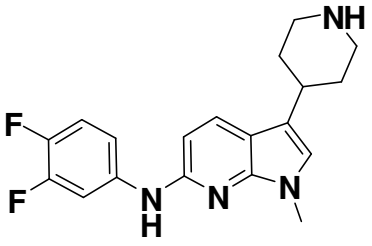
Exemplo	Composto do exemplo preparativo	Produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
36	267		1. 71 % 3. 414
37	268		1. 99 % 2. (CD_3OD): δ = 1,88-2,36 (m, 8H); 3,12-3,30 (m, 5H); 3,45 (d, 2H); 3,53 (d, 2H); 3,83 (d, 2H); 6,81 (d, 1H); 7,03 (s, 1H); 8,34 (d, 1H)
38	142		1. quant. 2. ($CDCl_3$): δ = 8,86 (brs, 1H), 8,72 (brs, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,20 (ABq,1H), 7,09 (s, 1H), 7,09(s, 1h), 6,90-6,98(m, 1H), 6,81(d, 1H), 6,77 (d, 1H), 3,66(s, 3H), 3,34-3,37(m, 2H), 3,0-3,08 (m, 3H), 2,05-2,08 (m, 2H), 1,84-1,93 (m, 2H),
39	269		1. 70 % 2. (CD_3OD): δ = 1,89-2,05 (m, 2H); 2,25 (d, 2H); 3,13-3,28 (m, 3H), 3,52 (d, 2H); 6,08 (s, 2H); 6,76 (d, 1H); 6,87-7,06 (m, 3H); 8,37 (d, 1H)
40	270		1. 98 % 2. (CD_3OD): δ = 1,89-2,05 (m, 2H); 2,17 (d, 2H); 2,25 (d, 2H); 2,99 (q, J = 7,6 Hz, 4H);3,13-3,28 (m, 3H); 3,52 (d, 2H); 6,79 (d, 1H); 7,03 (s, 1H); 7,16 (d, 1H); 7,28 (s, 1H); 7,39 (d, 1H); 8,36 (d, 1H)

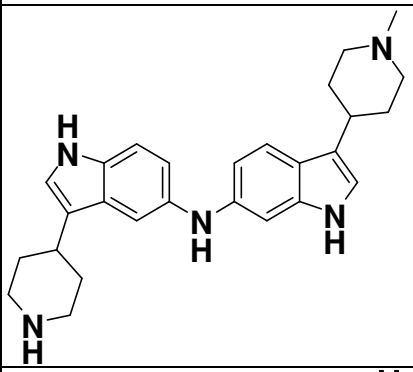
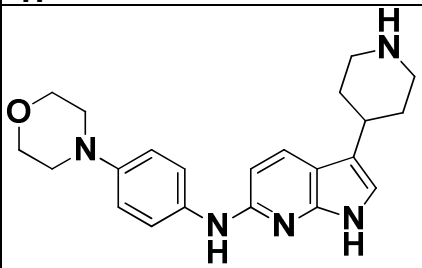
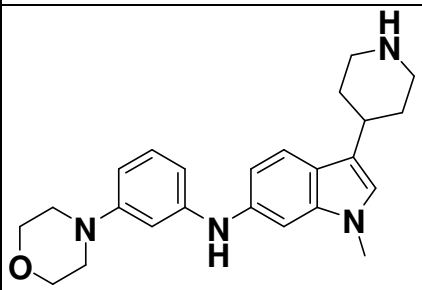
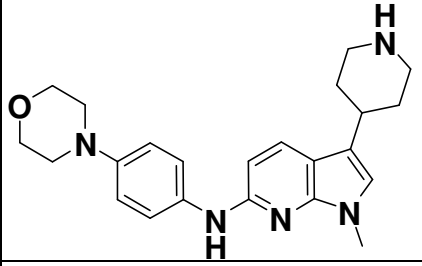
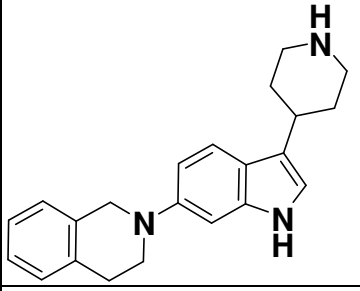
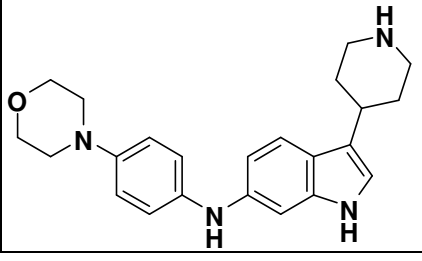
Exemplo	Composto do exemplo preparativo	Produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
41	271		1. 56 % 2. (CD_3OD): δ = 1,93-2,09 (m, 2H); 2,27 (d, 2H); 3,16-3,30 (m, 4H); 3,52 (d, 2H); 6,05 (s, 2H); 6,95 (s, 2H); 7,08 (d, 1H): 7,27 (s, 1H); 7,48 (s, 1H); 7,77-7,85 (m, 2H)
42	163		1. 81 % 2. □ = 2,11-2,13 (m, 1H), 2,36-2,39 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,84-2,87 (m, 2H), 3,21 (d, 1H), 3,59-3,64 (m, 5H), 3,74 (brs, 4H), 4,15 (brs, 4H), 6,78 (d, 1H), 7,6 (brs, 4H), 7,98 (d, 1H) 3. 391,95
43	22		1. 70 % 2. (DMSO-d_6): δ = 4,00-4,02 (m, 1H), 3,32-3,35 (m, 2H), 2,97-3,04 (m, 2H), 2,02-2,06 (m, 2H), 1,86-1,92 (m, 2H)
44	272		1. 83 % 2. □ = 1,61 (m, 2H), 1,81-1,92 (m, 4H), 2,19-2,26 (m, 4H), 2,45 (m, 2H), 3,16 (m, 3H), 3,54 (d, 2H), 6,50-6,57 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,94 (d, 1H) 3. 387,00
45	273		1. 61 % 3. 387
46	274		1. 90 % 2. δ = 7,83 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 3,44-3,47 (m, 2H) 3,08-3,13 (m, 3H), 2,68-2,71 (m, 2H),2,60-2,63 (m, 2H), 2,33-2,36 (m, 2H), 2,21-2,22 (m, 2H), 1,81-1,89 (m, 2H),
47	275		1. 98 % 3. 372

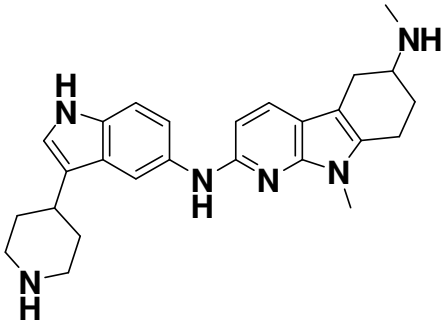
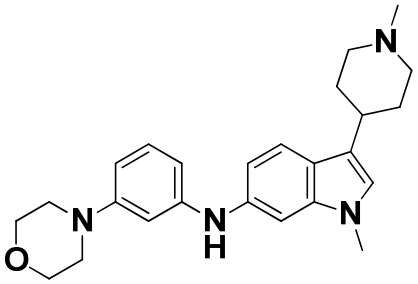
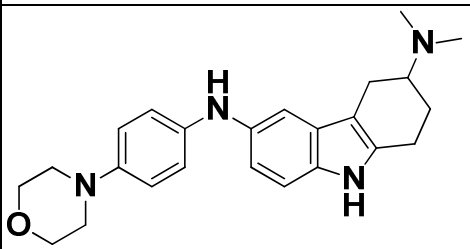
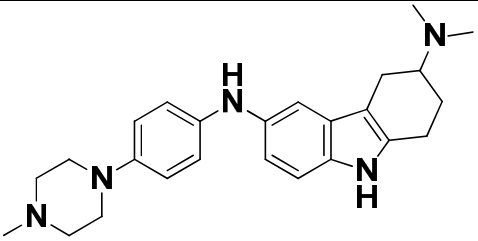
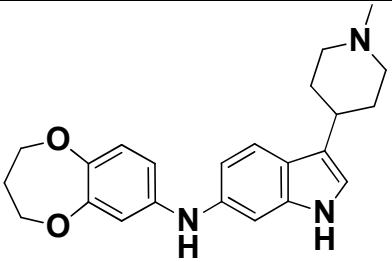
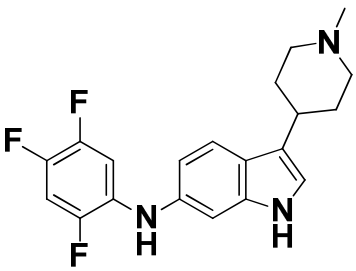
Exemplo	Composto do exemplo preparativo	Produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
48	276		1. 72 % 2. (DMSO-d_6): δ = 1,86-2,13 (m, 9H); 2,92-3,13 (m, 7H); 3,26-3,43 (m, 5H); 6,69 (d, 1H); 6,89 (s, 1H); 7,08 (s, 1H); 7,12 (d, 1H); 7,64 (d, 1H); 7,65 (s, 1H); 8,02-8,20 (m, 1H); 9,04 (sl, 4H); 10,88 (s, 1H); 11,11 (s, 1H)
49	277		1. 76 % 2. δ = 8,02 (brs, 1H), 7,47 (d,1H), 7,38 (d, 1H), 7,24 (brs, 1H), 7,09 (brs, 1H), 7,03 (brs, 1H), 6,79 (brs, 1H), 3,41-3,44 (m, 2H), 2,99- 3,09 (m, 3H), 2,11-2,15 (m, 2H), 1-77-1,83 (m, 2H),
50	278		1. 97 % 2. (CD_3OD): δ = 1,58 (q, 2H); 1,97 (dq, 2H); 2,08-2,19 (m, 3H); 2,45 (d, 2H); 3,06 (t, 2H); 3,13-3,27 (m, 3H); 3,39-3,58 (m, 6H); 6,73 (d, 1H); 7,01 (s, 1H); 8,30 (d, 1H)
51	279		1. 71 % 2. δ = 8,33 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,82 (d,1H), 7,42 (s, 1H), 6,54 (d,1H) 3,45-3,48 (m, 2H), 3,08-3,14 (m, 3H), 2,71-2,74 (m, 2H), 2,60-2,62 (m, 2H), 2,35-2,38 (m, 2H), 2,18-2,22 (m, 2H), 1,84-1,90 (m, 2H),
52	280		1. 82 % 2. (DMSO-d_6): δ = 10,6 (s, 1H), 8,88 (brs, 1H), 8,72 (brs, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,23 (abq, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,90 (ddd, 1H), 6,74-6,80 (m, 2H), 3,33-3,36 (m, 2H), 3,03-3,17 (m, 3H), 2,06-2,09 (m, 2H), 1,89-1,91 (m, 2H), 3. (M+H): 327

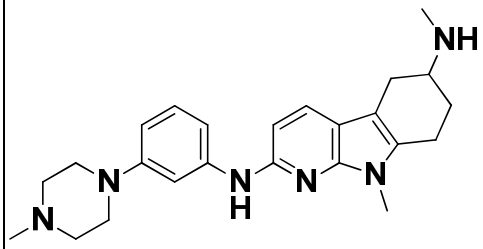
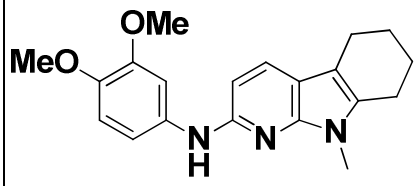
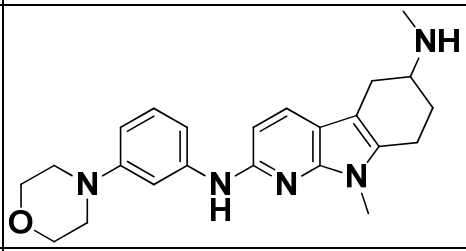
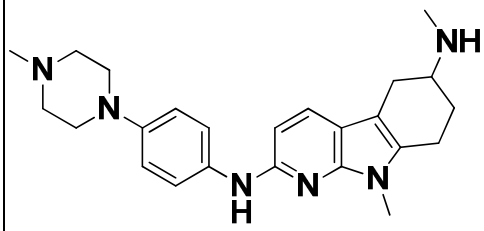
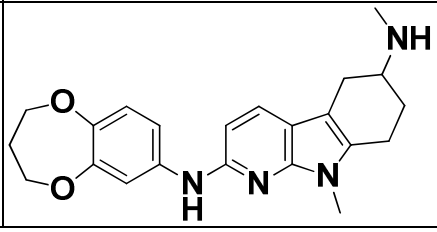
Exemplo	Composto do exemplo preparativo	Produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
53	143		1. 46 % 3. 442, (M/2+H) 221
54	144		1. 32 % 3. 456, (M/2+H) 228
55	281		1. 50 % 2. (DMSO-d_6/D_2O): δ = 7,32-7,34 (m, 2H), 7,11-7,18 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,70 (ddd, 1H), 6,59 (d, 1H) 3,32 (d, 2H), 3,00-3,06 (m, 3H), 2,05 (d, 1H), 1,77-1,87 (m, 2H), 3. ESI MS (MH) 327,93
56	282		1. 76 % 2. δ = 8,02 (brs, 1H), 7,47 (d,1H), 7,38 (d, 1H), 7,24 (brs, 1H), 7,09 (brs, 1H), 7,03 (brs, 1H), 6,79 (brs, 1H), 3,41-3,44 (m, 2H), 2,99- 3,09 (m, 3H), 2,11-2,15 (m, 2H), 1-77-1,83 (m, 2H),
57	78		1. 80 % 2. (DMSO-d_6/D_2O): δ = 7,43-7,46 (m, 2H), 7,22 (ABq, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,81 (ddd, 2H), 6,69 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,41-3,44 (m, 2H), 3,09-3,15 (m, 3H), 2,14-2,17 (m, 2H), 1,86-1,95 (m, 2H)

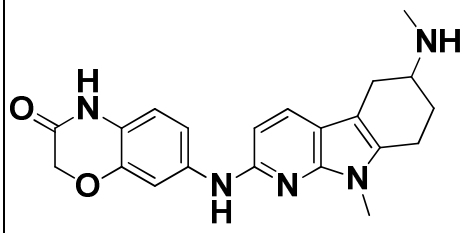
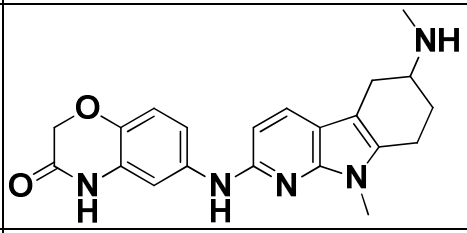
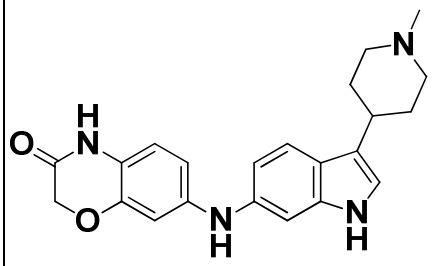
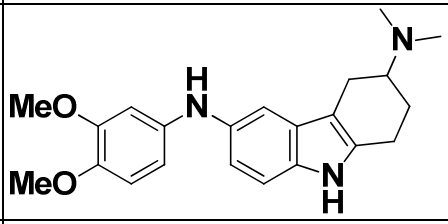
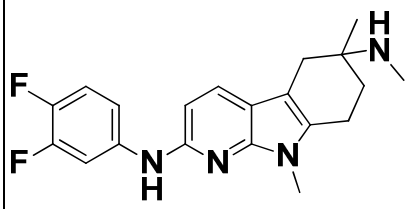
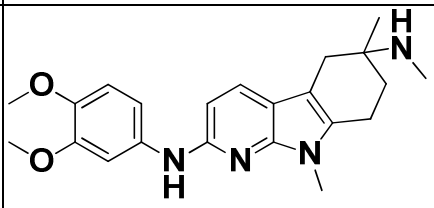
Exemplo	Composto do exemplo preparativo	Produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
58	283		1. 83 % 3. 472,21
59	80		1. 88 % 2. ($DMSOd_6$): δ = 7,84 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,12-7,15 (m, 2H), 6,52 (d,1H), 3,70 (s, 3H), 3,44-3,49 (m, 2H), 3,06-3,12 (m, 3H), 2,73 (brs, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,78-1,85 (m 2H), 3. 386,01
60	284		1. 78 % 2. (CD_3OD): δ = 1,99 (q, 2H); 2,26 (d, 2H); 3,15-3,29 (m, 3H); 3,53 (d, 2H); 6,83 (d, 1H); 7,10 (s, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,42 (q, 1H); 7,47-7,57 (m, 1H); 8,40 (d, 1H)
61	285		1. 81 % 2. (CD_3OD): δ = 1,90-2,10 (m, 2H); 2,85 (d, 2H); 3,14-3,28 (m, 3H); 3,53 (d, 2H); 6,89 (d, 1H); 7,13 (s, 1H); 7,82 (d, 1H); 8,17-8,30 (m, 1H); 8,37 (d, 1H); 8,94 (s, 1H)
62	286		1. 53 % 2. δ = 1,91 (m, 2H), 2,26 (d, 2H), 3,18 (m, 3H), 3,55 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 4,05 (m, 4H), 6,95-6,98 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,17 (brs, 1H), 7,27 (brs, 1H), 7,39 (brs, 1H), 7,64 (d, 1H), 3. 376,98

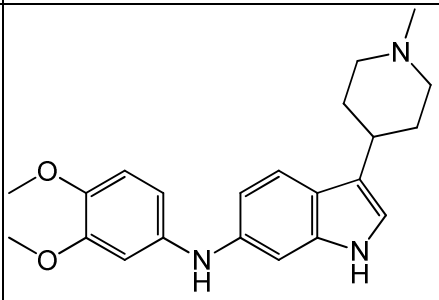
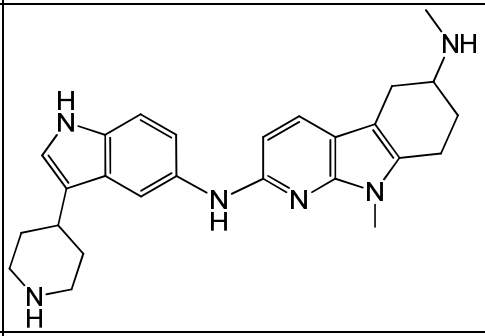
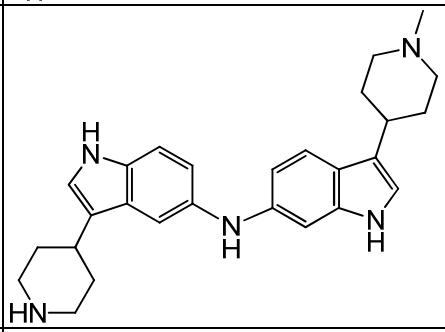
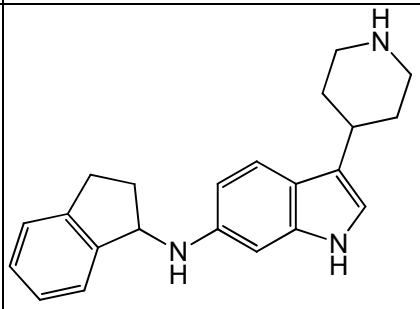
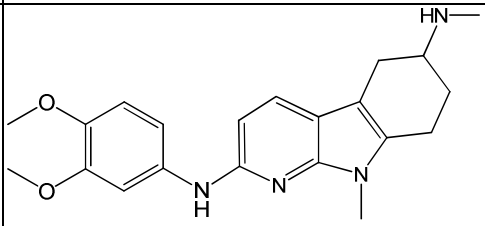
Exemplo	Composto do exemplo preparativo	Produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
63	287		1. 99 % 2. (DMSO-d_6): δ = 1,85-2,00 (m, 4H); 2,07 (d, 4H); 2,92-3,13 (m, 6H); 3,33 (d, 4H); 6,87 (d, 2H); 7,00 (s, 2H); 7,20 (s, 2H); 7,56 (d, 2H); 8,88-9,20 (m, 4H); 10,72 (s, 2H)
64	288		1. 56 % 3. 428,6
65	291		1. 67 % 2. (CD_3OD): δ = 1,93-2,08 (m, 2H); 2,13 (p, 2H); 2,28 (d, 2H); 2,95 (t, 4H); 3,15-3,30 (m, 3H); 3,52 (d, 2H); 7,09 (d, 1H); 7,22 (d, 1H); 7,25-7,33 (m, 2H); 7,37 (d, 1H); 7,50 (sl, 1H); 7,82 (d, 1H)
66	173		1. 78 % 2. (CD_3OD): δ = 1,91-2,09 (m, 2H); 2,21 (d, 2H); 3,09-3,26 (m, 3H); 3,51 (d, 2H); 3,90 (s, 3H); 6,05 (s, 2H); 6,67 (d, 1H); 6,81-6,96 (m, 3H); 7,05 (s, 1H); 8,33 (d, 1H)
67	172		1. 67 % 2. (CD_3OD): δ = 1,91-2,08 (m, 2H); 2,24 (d, 2H); 3,13-3,28 (m, 3H); 3,52 (d, 2H); 3,88 (s, 3H); 6,79 (d, 1H); 7,12 (s, 1H); 7,26 (m, 1H); 7,35 (q, 1H); 7,58 (sl, 1H); 8,32 (m, 1H)

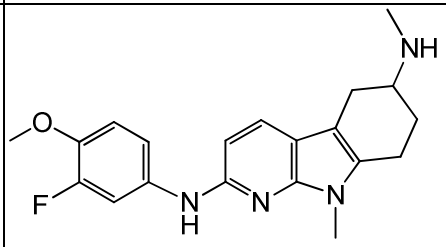
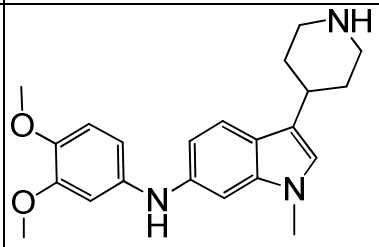
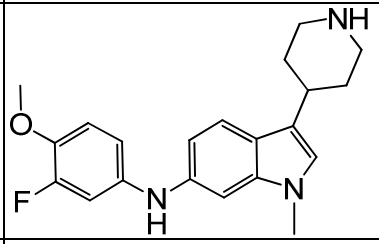
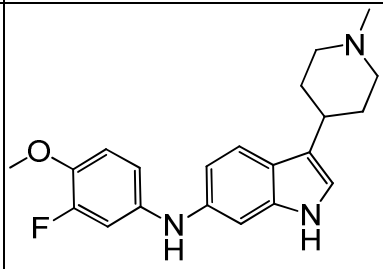
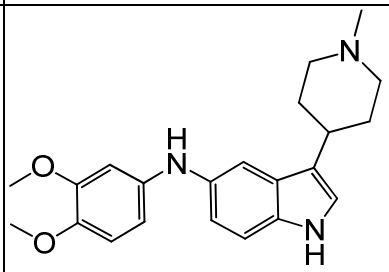
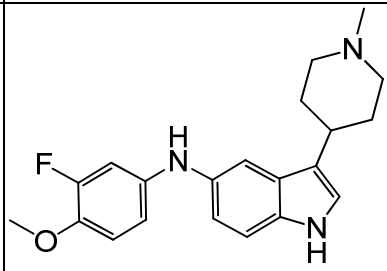
Exemplo	Composto do exemplo preparativo	Produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
68	293		1. 74 % 3. 428
69	294		1. 98 % 2. δ = 1,92 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 3,20 (m, 3H), 3,53 (m, 6H), 4,07 (brs, 4H), 6,82 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,50 (m, 4H), 8,22 (d, 1H) 3, 378,66 (MH), 379,68(M+2)
70	175		1. 96 % 2. δ = 1,90 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 3,21 (m, 3H), 3,53 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 4,06 (m, 4H), 6,97 (m, 2H), 7,08-7,12 (m, 3H), 7,21 (brs, 1H), 7,40 (brs, 1H), 7,64-7,66 (m, 1H) 3. 391,64 (MH), 392,66(M+2)
71	178		1. 72 % 2. δ = 1,90 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 3,19 (m, 3H), 3,54 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,76 (m, 4H), 4,14 (m, 4H), 6,79 (m, H), 7,05 (s, 1H), 7,63-7,59 (m, 4H), 8,14 (d, 1H), 3. 392,58 (MH)
72	295		1. 78 % 2. 332
73	296		1. 75 % 3. 378

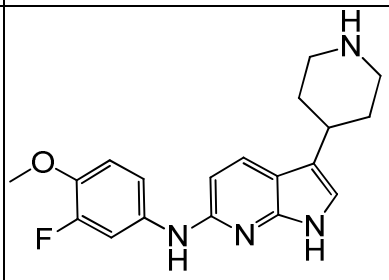
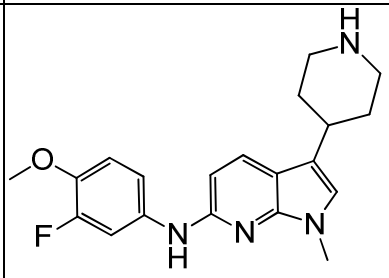
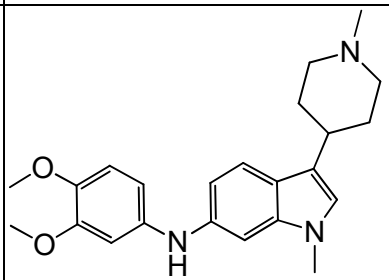
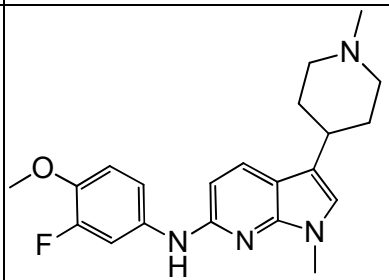
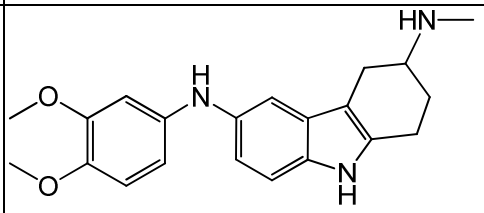
Exemplo	Composto do exemplo preparativo	Produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
74	297		1. 80 % 2. (DMSO-d_6/D_2O): δ = 8,27 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,35-3,39 (m, 3H), 3,02-3,08 (m, 4H), 2,75-2,80 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,18-2,29 (m, 3H), 1,81-1,92 (m, 3H), 3. 429
75	180		1. 94 % 2. δ = 1,90 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 3,21 (m, 3H), 3,53 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 4,06 (m, 4H), 6,97 (m, 2H), 7,08-7,12 (m, 3H), 7,21 (brs, 1H), 7,40 (brs, 1H), 7,64-7,66 (m, 1H) 3. 405
76	298		1. 70 % 3. 391
77	299		1. 77 % 3. 404
78	300		1. 63 % 3. 378
79	302		1. 57 % 2. δ = 1,76-1,85 (m, 2H), 2,07-2,11(m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,84 (m, 3H), 3,43-3,45 (d, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,88-6,92 (m, 2H), 7,03 (brs, 2H), 7,39 (d, 1H), 3. 360

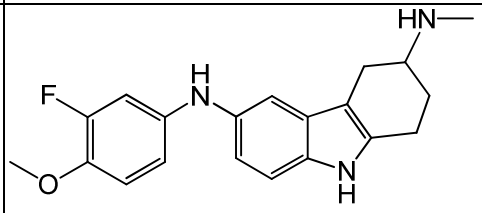
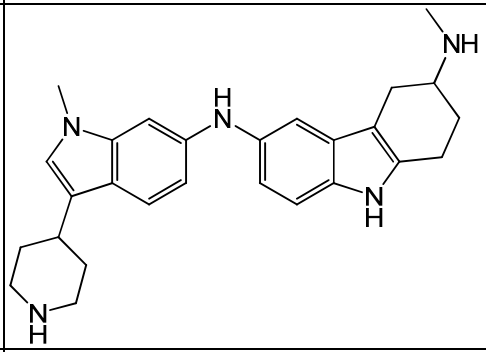
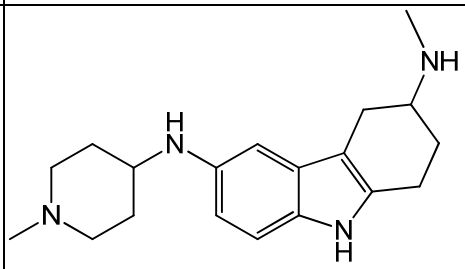
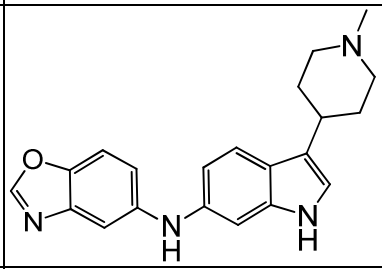
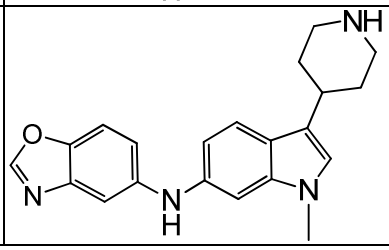
Exemplo	Composto do exemplo preparativo	Produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
80	186		1. 72 % 2. δ = 1,16 (m, 1H), 1,22 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,89 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 3,16-3,20 (m, 2H), 3,20-3,27 (m, 2H), 3,54 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,85-3,88 (m, 2H), 6,79-6,81 (m, 1H), 7,01-7,04 (m, 3H), 7,43 (m, 1H), 8,05-8,07 (m, 1H),
81	187		1. 56 % 2. (CD_2Cl_2) δ = 1,80 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,57-2,62 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,84 (s, 6H), 6,47-6,48 (s, 1H), 6,82 (brs, 1H), 6,88 (m, 2H), 7,76-7,77 (m, 1H), 9,59 (s, H), 3. 338
82	188		1. 45 % 3. 392
83	189		1. 99 % 2. δ = 2,12 (m, 1H), 2,36-2,38 (m, 1H),2,80 (s, 3H), 2,84-2,88 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 3,19-3,23 (m, 3H), 3,30 (m, 2H), 3,54 -3,56 (m, 7H), 3,86-3,87 (m, 2H), 6,69 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 8,02 (d, 1H), 3. 405
84	190		1. 38 % 3. 379

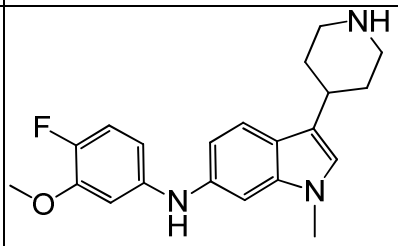
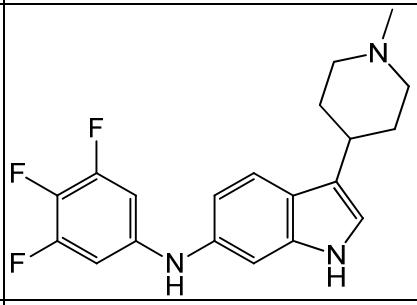
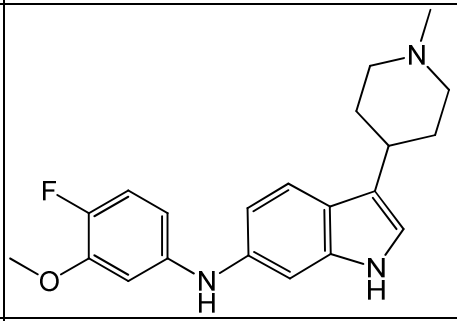
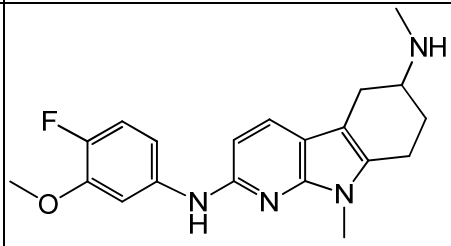
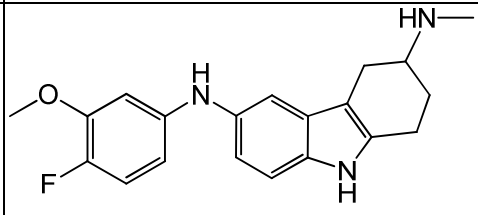
Exemplo	Composto do exemplo preparativo	Produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
85	191		1. 99 % 2. (DMSO-d_6) δ = 1,94-2,01 (m, 1H), 2,23-2,36 (m, 1H), 2,64 (m, 3H), 2,69-2,92 (m, 3H), 3,10 (dd, 1H), 3,39-3,43 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 4,53 (s, 2H), 6,55 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,73 (d, 1H9, 9,13-9,20 (m, 2H), 10,55 (s, 1H), 3. 378
86	192		1. 90 % 3. 378
87	303		1. 20 % 2. (DMSO-d_6/MeOD) δ = 1,88-1,96 (m, 2H), 2,15-2,18 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,99 (m, 1H), 3,05-3,11 (m, 2H), 3,47-3,50 (m, 2H), 6,59 (m, 2H), 6,66-6,72 (m, 2H), 6,88 (brs, 1H9, 7,02 (brs, 1H), 7,41 (d, 1H), 3. 377
88	304		1. 36 % 3. 366
89	206		1. 76 % 2. (DMSO-d_6/D_2O): δ = 1,29 (s, 3H), 2,00-2,05 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,75-2,85 (m, 4H), 3,60 (s, 3H), 6,55 (d, 1H), 7,22-7,36 (m, 2H), 7,65 (d, 1H), 8,13 (ddd, 1H) 3. 357,81
90	207		1. 88 % 2. (DMSO-d_6/D_2O): δ = 1,30 (s, 3H), 2,00-2,05 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,75-2,85 (m, 4H), 3,57 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 6,50 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,75 (d, 1H) 3. 382,83

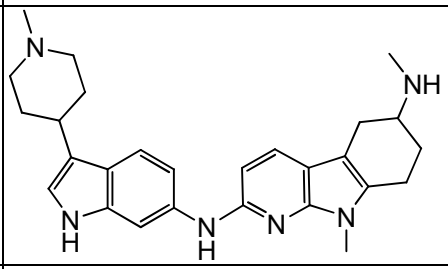
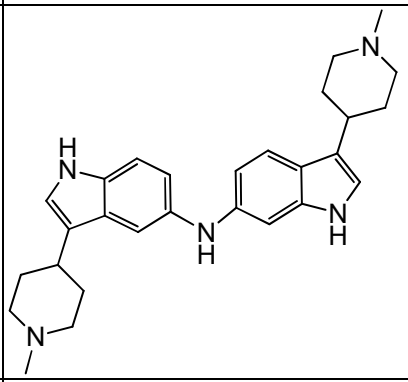
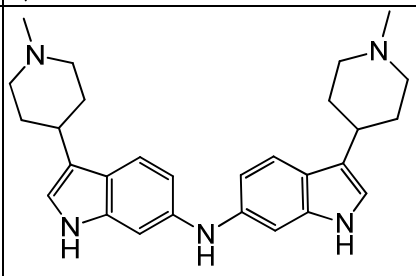
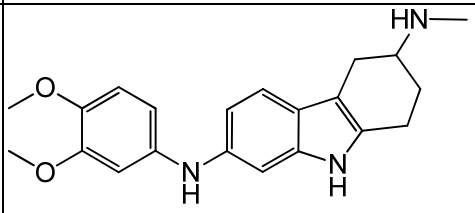
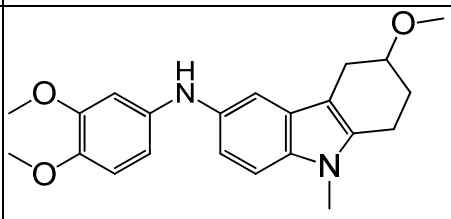
Exemplo	Composto do exemplo preparativo	Produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
91	292		1. 83 % 2. ^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-d_6): δ = 10,5 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,60 (dd, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,13-3,17 (m, 2H), 3,50-3,57 (m, 2H), 2,94-2,96 (t, 1H), 2,78 (d, 3H), 2,10-2,13 (m, 2H), 1,97-2,00 (2H),
92	297		1.80 % 2. (DMSO-d_6+D_2O): δ = 8,27 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,59 (s, 3H),3,35-3,39 (m, 3H), 3,02-3,08 (m, 4H), 2,75-2,80 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,18-2,29 (m, 3H), 1,81-1,92 (m, 3H),
93	293		1.92 % 2. (DMSO-d_6): δ = 7,48 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,76 (d, 1H) 3,46-3,46 (m, 2H), 3,32-3,36 (m,2H), 3,00-3,10 (m, 6H), 2,79 (s, 3H), 2,08-2,13 (m, 4H), 1,18-1,93 (m, 4H),
94	309		1.99 % 2. (DMSO-d_6) δ 7,75 (d, 1H), 7,37-7,34 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,20 (brs, 2H), 7,03-7,01 (m, 2H), 5,15 (dd, 1H), 3,37-3,34 (m, 2H), 3,13 - 2,92 (m, 5H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,36-2,26 (m ,1H), 2,20-2,09 (m, 3H), 1,87-1,77 (m,2H),
95	93		1.91 %, 2. (DMSO-d_6) δ 9,28 - 9,16 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,41-3,36 (m, 1H), 3,13-3,09 (m, 1H), 2,92 - 2,88 (m, 1H), 2,80 - 2,70 (m, 2H), 2,65-2,62 (m, 5H), 2,36 -2,33 (m, 1H), 2,03 - 1,93 (m, 1H),

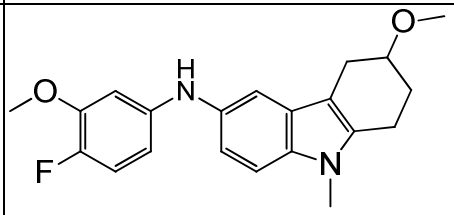
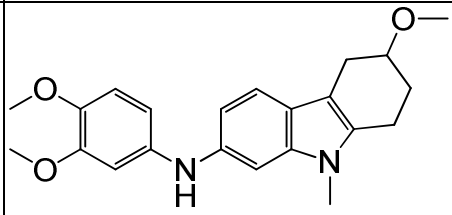
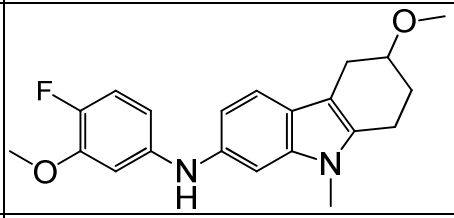
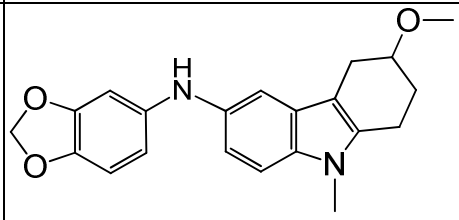
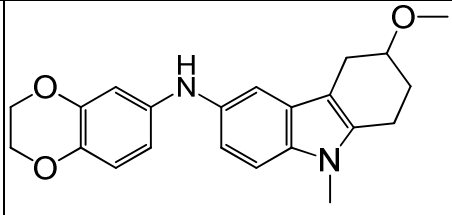
Exemplo	Composto do exemplo preparativo	Produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
96	94		1.60 % 2. (DMSO-d_6) δ 7,95 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,46 - 7,34 (m, 1H), 7,11-7,39 (m 1H), 6,56 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,45-3,39 (m, 1H), 3,13-3,08 (m, 1H), 2,92-2,88 (m, 1H), 2,82 - 2,70 (m, 1H), 2,65-2,62 (m, 3H), 2,37-2,33 (m, 1H),
97	95		1. quantitativo 2. (DMSO +D_2O) δ 7,46 (d, 1H), 6,89-6,60 (m, 6H), 3,68 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,35-3,33 (m, 2H), 3,05-2,99 (m, 3H), 2,07-2,04 (m, 2H), 1,85 - 1,79 (m, 2H),
98	96		1.86 % 2. (DMSO-d_6) δ 7,49 (d, 1H), 7,00-6,75 (m, 6H), 3,72 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,33 (d, 2H), 3,02 (t, 4H), 2,08 (d, 3H), 1,79 (dd, 3H),
99	310		1.65 % 2. (DMSO-d_6): δ 7,48 (d, 1H), 7,13 - 6,91 (m, 3H), 6,86 - 6,68 (m, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,47 (d, 2H), 3,15-2,96 (m, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,14-2,11 (m, 2H), 1,93-1,83 (m,2H),
100	311		1.65 % 2. (DMSO-d_6) δ 7,32 (d, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 3,66 (s, 6H), 3,47-3,44 (m, 2H), 3,15 - 2,95 (m, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,13-2,10 (m, 3H), 1,90-1,81 (m,2H),
101	313		1.59 % 2. (DMSO-d_6): δ 7,30 (d,1H), 7,08 (s, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,69-6,63 (m, 2H), 5,61 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,46 (d, 2H), 3,11-2,94 (m,3H), 2,77 (s, 3H), 2,13-2,10 (m, 2H), 1,89-1,80 (m, 2H),

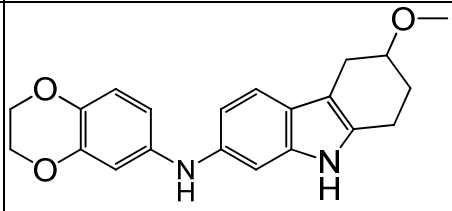
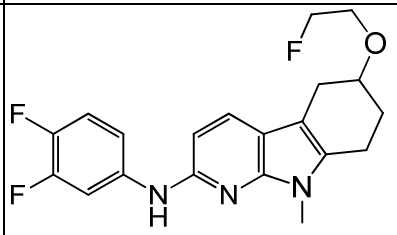
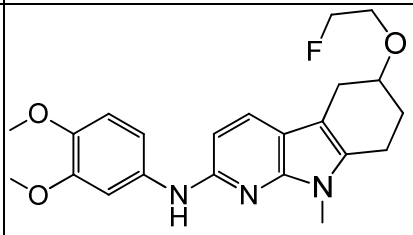
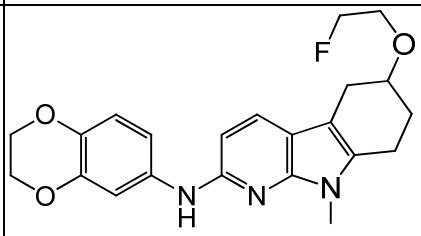
Exemplo	Composto do exemplo preparativo	Produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
102	314		1.69 % 2. (DMSO-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 8,92 (brs, 1H), 7,99 - 7,90 (m, 2H), 7,27-7,24 (m,1H), 7,10-7,05 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,58-6,55 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,38 - 3,32 (m, 2H), 3,02 - 2,96 (m, 3H), 2,06 - 2,03 (m, 2H), 1,96-1,90 (m,2H),
103	101		1.80 % 2.(DMSO-d_6): δ 7,96-7,92 (m,1H), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,39-7,37 (m, 1H), 7,09-7,07 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,54-6,53 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,35-3,32 (m, 2H), 3,05-2,99 (m, 3H), 2,08-2,04 (m, 2H), 1,83-1,80 (m, 2H),
104	102		1.84 % 2. ($CDCl_3$) δ 7,53 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,82 (dd, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,64 (dd, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,02 - 2,99 (m, 2H), 2,81 - 2,72 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,19 - 2,04 (m, 6H), 1,90-1,83 (m, 2H),
105	103		1.70 % 2. ($CDCl_3$): δ 9,00 (s, 1H), 8,00-7,97 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,11-7,09 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,0-2,95 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,34-2,25 (m, 2H),1,92-1,90 (m, 2H), 1,72-1,70 (m, 2H),
106	104		1.42 % 2. (DMSO-d_{6+} D_2O): δ 7,20 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,79-6,81 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,48 (d, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,42-3,41 (m, 1H), 3,09-3,04 (m, 1H), 2,8 (m, 2H), 2,22 -2,20 (m, 2H), 1,88-1,87 (m, 1H),

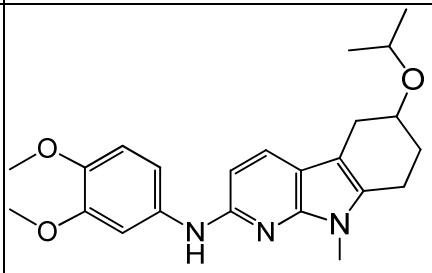
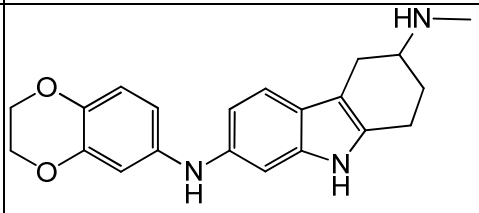
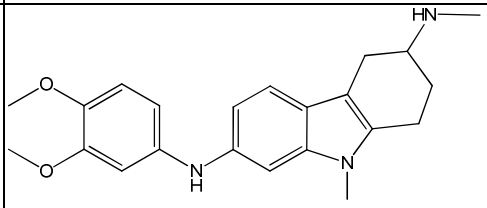
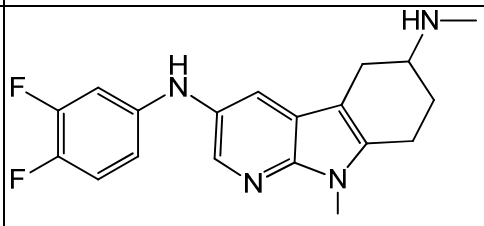
Exemplo	Composto do exemplo preparativo	Produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
107	105		1.61 % 2. (DMSO-d_6+D_2O): δ = 7,21 (d, 1H), 7,13-7,07 (m, 1H), 6,96 (t, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,69 (dd, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,44-3,39 (m, 1H) 3,08 (dd, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,62-2,51 (m 1H), 2,26-2,22 (m, 1H), 1,92-1,83 (m, 1H),
108	106		1.78 % 2. (DMSO-d_6): δ = 7,50-7,52 (m, 1H), 7,27-7,21 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 6,91-6,94 (m, 2H), 6,81-6,83 (m, 1H), 3,58 (s, 3H),3,47-3,24 (m, 4H), 3,10-2,99 (m, 4H), 2,82 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,21-2,24(m, 1H), 2,06-2,09 (m, 2H), 1,75-1,95 (m, 4H),
109	107		1.quantitativo 2. (DMSO-d_6): δ = 7,43-7,42 (m, 2H), 7,07-7,06 (m, 1H), 3,71-3,66 (m, 1H), 3,49-3,46 (m, 2H), 3,38-3,36 (m, 2H), 3,16-3,13 (m, 1H), 3,00-2,99 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,75 (m, 4H), 2,67 (m, 2H), 2,29-2,26 (m, 1H), 2,10-2,07 (m, 2H), 1,94-1,92 (m, 2H),
110	315		1.61 % 2. (DMSO-d_6) δ 7,47 (d, 1H), 6,98 -6,88 (m, 6H), 6,72-6,70 (m, 1H), 3,48-3,45 (m, 2H), 3,11-2,98 (m, 3H), 2,14-2,11 (m, 2H), 2,89-1,83 (m, 2H),
111	109		1.58 % 3. 347,67 (M+H),

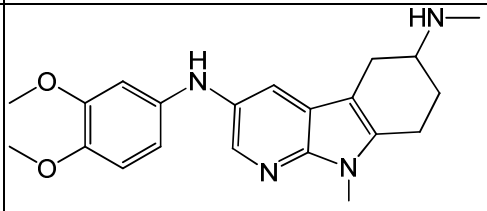
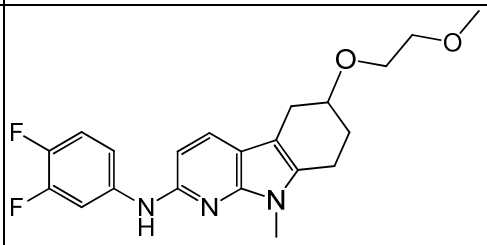
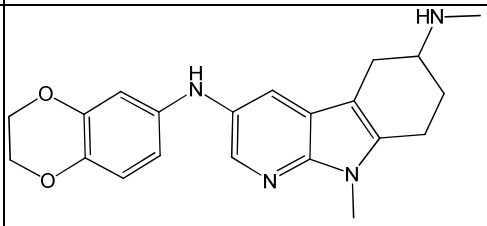
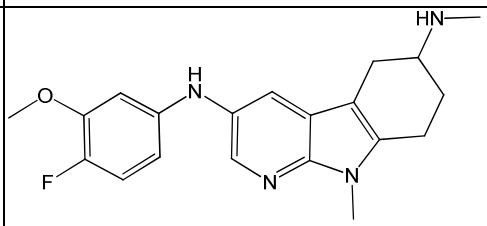
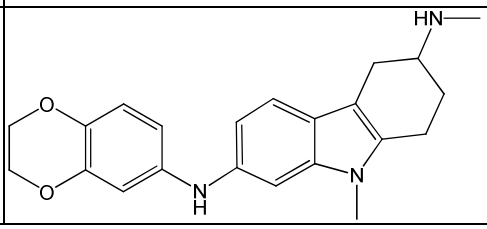
Exemplo	Composto do exemplo preparativo	Produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
112	110		1.68 % 2. (DMSO-d_6) δ 7,50-7,48 (m ,1H), 7,01,6,93 (m, 2H), 6,80 - 6,75 (m, 3H), 6,56 - 6,54 (m, 1H)), 3,74 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,39 - 3,24 (m, 2H), 3,12 - 2,96 (m, 3H), 2H, 2,17 - 2,00 (m, 2H), 1,91 - 1,69 (m, 2H),
113	316		1.74 % 2. ($CDCl_3$): δ 7,57 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,81-6,78 (m, 1H), 6,68-6,64 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,49-3,46 (m, 2H), 3,17-3,01 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,15-2,12 (m, 2H), 1,90-1,87 (m, 2H),
114	317		1.64 % 2. (DMSO-d_6) δ 7,50 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,04 - 6,95 (m, 2H), 6,79 - 6,73 (m, 2H), 6,55 - 6,50 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,50-3,47 (m, 2H), 3,14 (t, 2H), 2,98 (t, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,12 (d, 2H), 1,97-1,88 (m,2H),
115	113		1.76 % 2. (DMSO-d_6): δ 8,02-8,00 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,54-6,52 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,59-3,41 (m, 1H), 3,12-3,08 (m, 1H), 2,91-2,85 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,33-2,27 (m, 1H), 1,99-1,85 (m, 1H)
116	114		1.80 % 2. (DMSO-d_6): δ = 10,75 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,47-6,36 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,41-3,50 (m, 1H), 3,13-3,08 (dd, 1H), 2,82 (s, 1H), 2,69-2,63 (m, 4H), 2,31-2,29 (m, 1H), 2,01-1,19 (m, 1H),

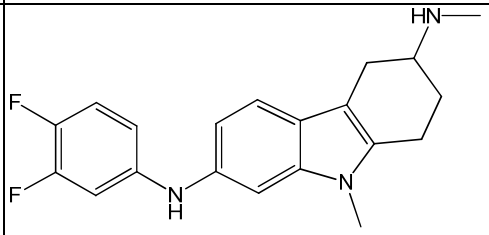
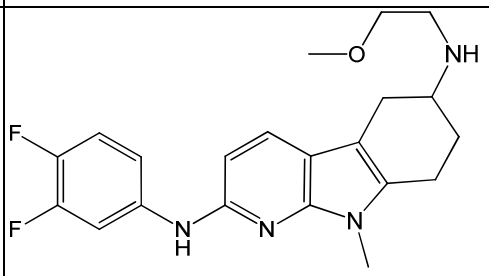
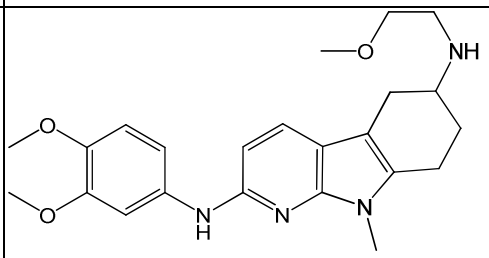
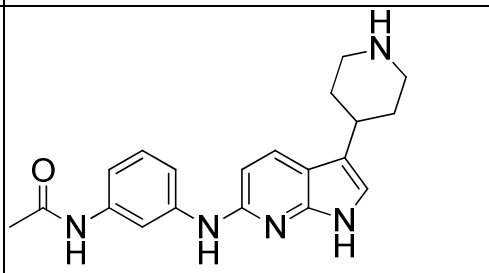
Exemplo	Composto do exemplo preparativo	Produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
117	318		1.70 % 3. 443,74 (M+H),
118	319		1.60 %, 2. (DMSO-d_6): δ = 7,48 (d, 2H), 7,4 (s, 2H), 6,97 (d, 2H), 6,94 (s, 2H), 6,77 (d, 2H), 3,49-3,46 (m, 4H), 3,13- 3,07 (m, 4H), 2,98-2,97 (m, 2H), 2,12- 2,11 (m, 4H), 1,94-1,87 (m, 4H), 3, 442,75 (M+H),
119	320		1.80 % 2. (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 8,06 (brs, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,06 (s, 2H), 6,85 (d, 2H), 6,78 (s, 2H), 5,68 (s, 2H), 3,00-2,98 (m, 4H), 2,80-2,77 (m, 2H), 2,35 (s, 6H),2,19-2,03 (m, 8H), 1,89-1,83 (m, 4H),
120	118		1.78 % 2. (DMSO-d_6) δ 10,58 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,85-6,71 (m, 2H), 6,60 (d, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,70 (s, 6H), 3,15 - 3,09 (m, 1H), 2,80 - 2,77 (m, 1H), 2,65 (m, 3H), 2,30-2,29 (m, 1H), 1,99 - 1,92 (m, 1H),
121	119		1.45 % 2. ($CDCl_3$): δ = 7,26 (d, 1H), 6,88-6,66 (m, 5H), 3,67-3,73 (m 6H), 3,55 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,92-2,88 (m, 1H), 2,77-2,68 (m, 2H), 2,08-2,08 (m, 1H), 1,91-1,81 (m, 1H),

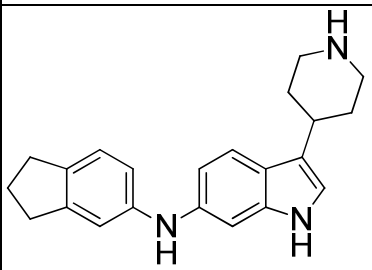
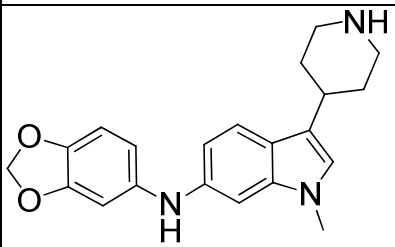
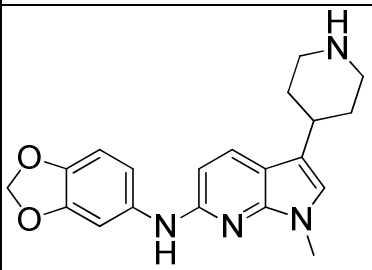
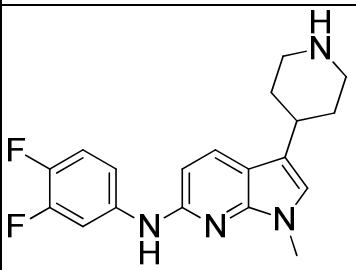
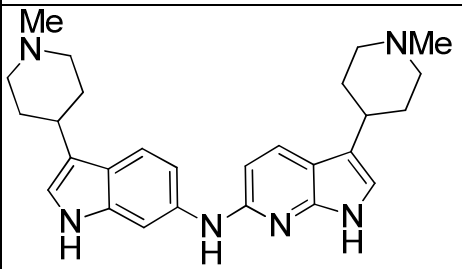
Exemplo	Composto do exemplo preparativo	Produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
122	120		1.51 % 2. (DMSO-d_6) δ 7,26 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,01 - 6,89 (m, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 3,82 - 3,58 (m, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,91 (dd, 1H), 2,85 - 2,61 (m, 3H), 2,09 - 2,05 (m, 1H), 1,88-1,82 (m, 1H),
123	121		1.79 % 2. ($CDCl_3$): δ = 7,37 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,84-6,79 (m, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,60 (dd, 1H), 5,57-5,55 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,77-3,69 (m, 1H), 3,13 (dd, 1H), 2,89-2,86 (m, 1H), 2,76-,2,70 (m, 2H), 2,22-2,18 (m, 1H), 2,05-2,02 (m, 1H),
124	122		1.79 % 3. 355,7 (M+H)
125	123		1.75 % 2. (DMSO-d_6) δ 7,27 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,91 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,09-3,06 (m, 1H), 2,93-2,86 (m, 1H), 2,80 - 2,69 (m, 2H), 2,24 - 2,17 (m, 1H), 2,09 - 2,00 (m, 1H),
126	124		1.82 % 2. (DMSO-d_6) δ 7,29 (s,1H), 7,27 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,19 (brs, 4H), 3,68-3,67 (m, 1H), 3,58 (brs, 2H), 2,92 (brs, 1H), 2,83-2,69 (m, 2H), 2,10-2,08 (m, 1H), 1,92 - 1,83 (m, 1H),

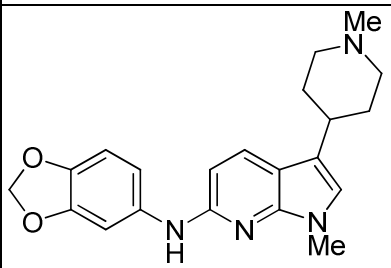
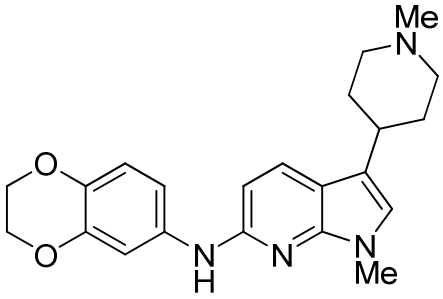
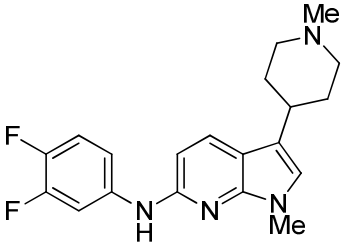
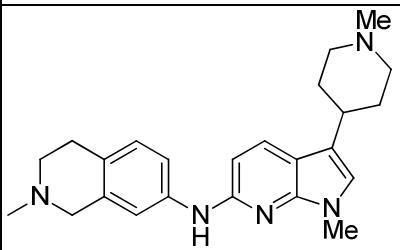
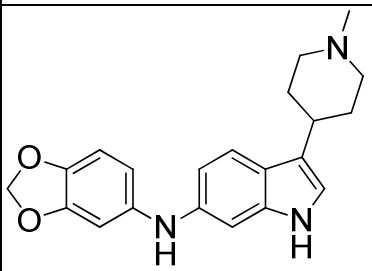
Exemplo	Composto do exemplo preparativo	Produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
127	125		1.46 % 2. ($CDCl_3$) δ 7,58 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,89 - 6,69 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,25 (s, 5H), 3,76 (brs,1H), 3,49 (s, 3H), 3,09 (brs, 1H), 2,82-2,70 (m, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,01 - 1,99 (m, 1H),
128	126		1.65 % 2. ($CDCl_3$) δ 8,15-8,10 (m, 1H), 7,63 (d,1H), 7,34-7,23 (m, 2H), 6,52 (d, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,56 (s, 1H), 3,7 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,97-2,93 (m, 1H), 2,76-2,71 (m, 2H), 2,06 (s, 1H), 1,87 (s, 1H), 1,21-1,14 (m, 2H),
129	127		1.65 % 2. ^{1}H RMN (400 M Hz, DMSO) δ 7,68 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,94 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,07-2,04 (s, 1H), 1,95 - 1,83 (m, 1H),
130	128		1.68 % (DMSO-d_6) δ 7,59-7,57 (m,2H), 7,04 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,60 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,48 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 4,31 - 4,16 (m, 4H), 3,86 - 3,80 (m, 2H), 3,73-3,73 (m, 1H) 2,97 (dd, *J* = 15,1, 4,5 Hz, 1H), 2,83-2,68 (m, 2H), 2,18 - 2,06 (m, 1H), 2,12 - 2,10 (m, 1H) 1,93-1,86 (m, 1H),

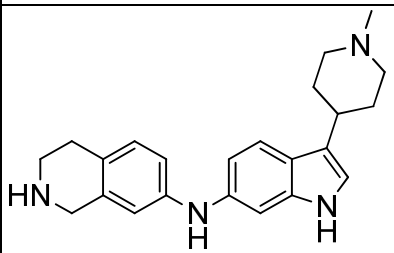
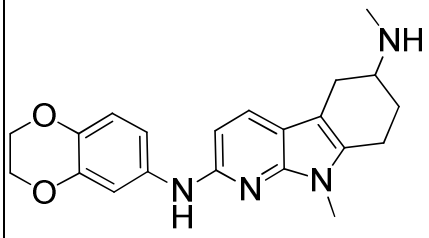
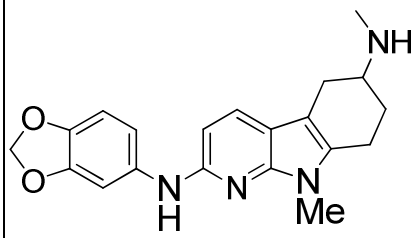
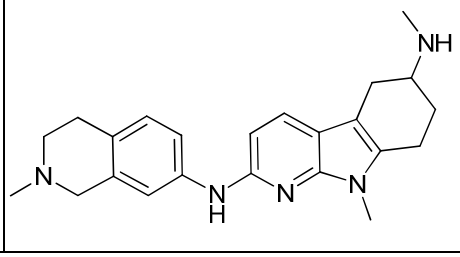
Exemplo	Composto do exemplo preparativo	Produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
131	129		1.65 % 2. (DMSO-d_6) δ 7,80 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,85 - 3,78 (m, 6H), 3,71 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 2,93 - 2,76 (m, 1H), 2,71 - 2,65 (m, 2H), 2,46 - 2,40 (m, 1H), 2,07 - 1,99 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,12 (d, *J* = 2,8 Hz, 3H), 1,11 (d, *J* = 2,8 Hz, 3H),
132	130		1.94 % 2. ^{1}H RMN (400 M Hz, DMSO) δ 10,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,82 - 6,64 (m, 2H), 6,62 - 6,34 (m, 2H), 4,21-4,16 (m, 5H), 3,41-3,36 (m, 1H), 3,10 (dd, *J* = 14,8, 4,7 Hz, 1H), 2,79 (s, 1H), 2,73-2,63 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,36-2,27 (m, 1H), 2,02 - 1,90 (m, 1H),
133	131		1.84 % 2. (DMSO-d_6) δ 9,06 (s, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,60 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,69 - 3,68 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 3,11 (dd, *J* = 14,4, 4,8 Hz, 1H), 2,91-2,87 (m, 1H), 2,76-2,64 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,37 - 2,28 (m, 1H), 2,01-1,90 (m, 1H),
134	132		1.78 % 2. (DMSO-d_6) δ 9,19 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,22 (dd, *J* = 19,8, 9,2 Hz, 1H), 6,79 (ddd, *J* = 13,2, 7,0, 2,5 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 344 - 3,38 (m, 1H), 3,17 (dd, *J* = 15,1, 4,8 Hz, 1H), 3,00-2,96 (m, 1H), 2,87 - 2,72 (m, 2H), 2,65 (t, *J* = 5,0 Hz, 3H), 2,38-2,34 (s, 1H), 2,06 - 1,96 (m, 1H),

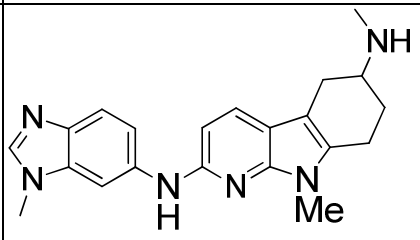
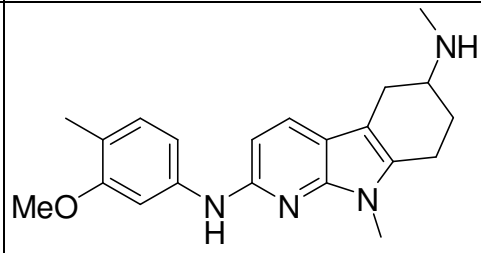
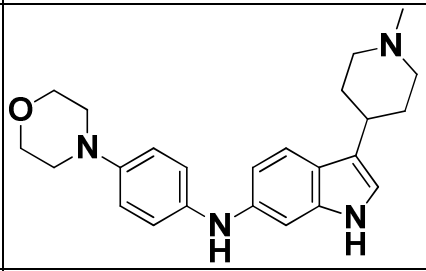
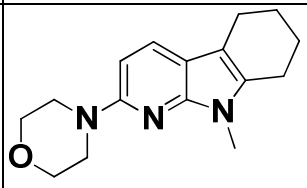
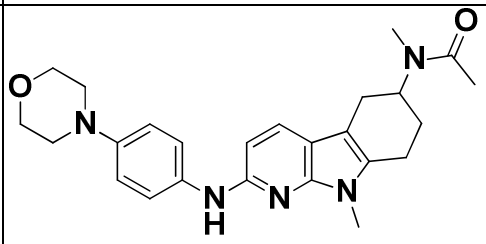
Exemplo	Composto do exemplo preparativo	Produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
135	133		1.76 % 2. (DMSO-d_6)) δ 9,29 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,53 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H),3,70 (s, 9H), 3,43 (s, 1H), 3,23 - 3,08 (m, 1H), 2,99-2,95 (m, 1H), 2,85 - 2,62 (m, 2H), 2,64 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 2,38-2,35 (m, 2H), 2,05-1,96 (m 1H),
136	134		1.54 % 2. (DMSO-d_6) δ 9,20 (brs, 1H), 8,18 (ddd, *J* = 14,5, 7,5, 2,5 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,38 - 7,26 (m, 3H), 6,54 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,80 - 3,76 (m, 2H), 3,46 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,96 (dd, *J* = 15,2, 4,5 Hz, 1H), 2,89 - 2,63 (m, 3H), 2,12 - 2,08 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 1H),
137	135		1.83 % 2. (DMSO-d_6) δ 9,25 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 6,60 - 6,28 (m, 2H), 4,20-4,16 (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,43 (s, 1H), 3,15 (dd, *J* = 14,8, 5,0 Hz, 1H), 2,87-2,94 (m, 1H), 2,87 - 2,73 (m, 1H), 2,64(t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,37-2,36 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 1H),
138	136		1.73 % 2. (DMSO-d_6) δ 9,20 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 11,4, 8,8 Hz, 1H), 6,68 (dd, *J* = 7,6, 2,5 Hz, 1H), 6,55 - 6,26 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,44-3,41 (m, 1H), 3,18-3,14 (m, 1H), 2,99-2,88 (m, 1H), 2,84 - 2,71 (m, 2H), 2,38-2,35 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 2,05-21,96 (m, 1H),
139	137		1.68 % 3. 364,8 (M+H)

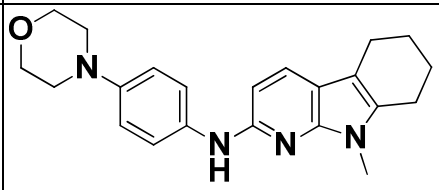
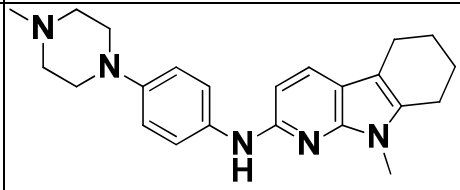
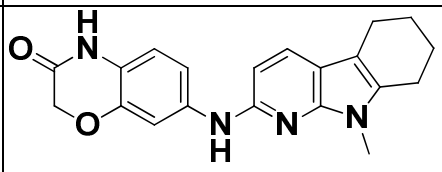
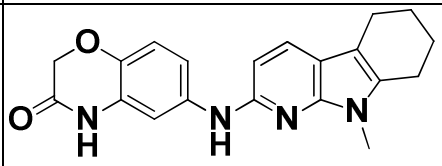
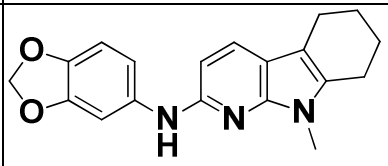
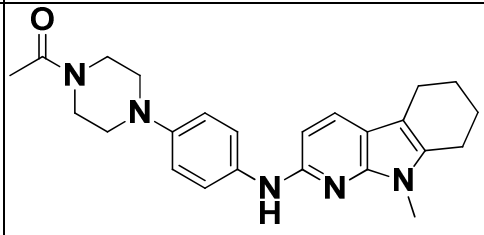
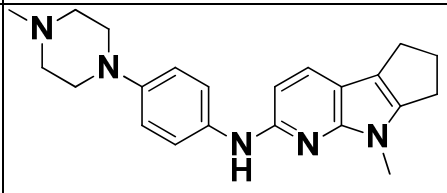
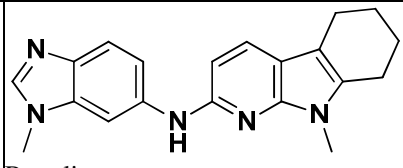
Exemplo	Composto do exemplo preparativo	Produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
140	138		1.71 % 2. (DMSO-d_6) δ 9,03 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,21 - 7,10 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,82 (ddd, *J* = 13,5, 7,0, 2,6 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J* = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 6,77-6,36 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,41-3,35 (m, 1H), 3,09 (dd, *J* = 14,8, 4,6 Hz, 1H), 2,88-2,84 (m, 1H), 2,75-2,65 (m, 2H), 2,30 - 2,27 (m, 1H), 1,97 - 1,87 (m, 1H),
141	139		1.67 % 2. (DMSO-d_6) δ 8,10 (dd, *J* = 13,5, 7,3 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 6,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,21 - 4,11 (m, 2H), 3,61 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,11 - 3,06 (m, 1H), 2,89 - 2,72 (m, 3H), 2,67 - 2,55 (m, 4H), 2,31 - 2,21 (m, 1H), 1,89-1,82 (m, 1H),
142	140		1.78 % 2. (DMSO) δ 8,97 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,32 - 4,17 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,71 (s,2H), 3,63 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,49 - 3,33 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,10 (dd, *J* = 14,8, 4,9 Hz, 1H), 2,96 - 2,91 (m, 1H), 2,83 - 2,78 (m, 1H), 2,44 - 2,24 (m, 1H), 2,03 - 1,85 (m, 1H),
143	321		1. 81 % 2. □ = 1,76 (sl, 1H); 1,86-2,15 (m, 5H); 3,00 (m, 3H); 3,32 (d, J = 13,2 Hz, 2H); 3,52-3,68 (m, 2H); 6,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 6,93 (s, 1H); 7,15 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,22 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,53 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,77 (s, 1H); 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 9,11 (sl, 2H); 10,04 (s, 1H); 11,20 (s, 1H) 3. 350,71

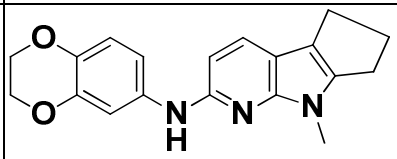
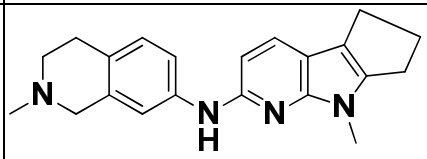
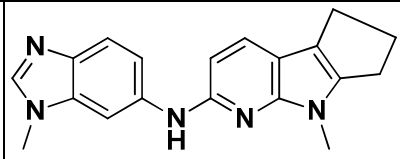
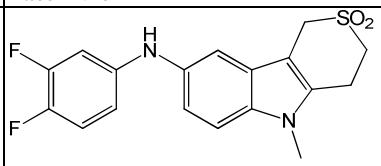
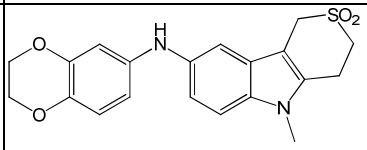
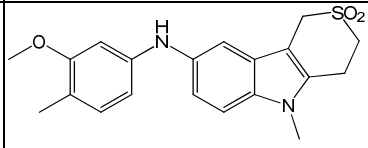
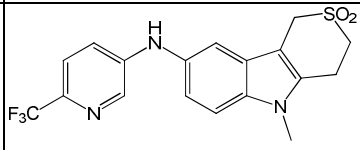
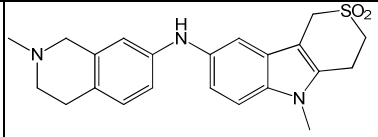
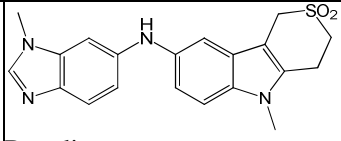
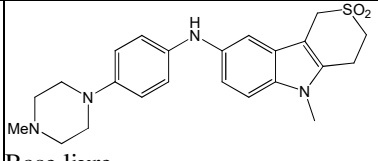
Exemplo	Composto do exemplo preparativo	Produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
144	291		1. 66 % 2. 1,93-2,08 (m, 2H); 2,13 (p, J = 7,2 Hz, 2H); 2,28 (d, J = 13,6 Hz, 2H); 2,95 (t, J = 7,2 Hz, 4H); 3,15-3,30 (m, 3H); 3,52 (d, J = 12,8 Hz, 2H); 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,25-7,33 (m, 2H); 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,50 (sl, 1H); 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 3. 332,67
145	210		1. 26 % 2. 1,87-2,08 (m, 2H); 2,28 (d, J = 13,2 Hz, 2H); 3,16-3,29 (m, 3H); 3,33 (s, 3H); 3,52 (d, J = 12,8 Hz, 2H); 3,81 (sl, 2H); 5,83-6,35 (sl, 2H); 6,70-7,25 (sl, 3H); 7,74-7,82 (m, 1H) 3. 349,91
146	173		1. 78 % 2. 1,91-2,09 (m, 2H); 2,21 (d, J = 13,6 Hz, 2H); 3,09-3,26 (m, 3H); 3,51 (d, J = 12,8 Hz, 2H); 3,90 (s, 3H); 6,05 (s, 2H); 6,67 (d, J = 9,2 Hz, 1H); 6,81-6,96 (m, 3H); 7,05 (s, 1H); 8,33 (d, J = 9,2 Hz, 1H) 3. 351,61
147	172		1. 67 % 2. 1,91-2,08 (m, 2H); 2,24 (d, J = 13,6 Hz, 2H); 3,13-3,28 (m, 3H); 3,52 (d, J = 12,8 Hz, 2H); 3,88 (s, 3H); 6,79 (d, J = 10,0 Hz, 1H); 7,12 (s, 1H); 7,26 (m, 1H); 7,35 (q, J = 8,8 Hz, 1H); 7,58 (sl, 1H); 8,32 (m, 1H) 3. 343,61
148	330		1. 59 % 2. 2,99-2,21 (m, 4H); 2,22-2,40 (m, 4H); 2,95 (s, 3H); 2,97 (s, 3H); 3,11-3,31 (m, 6H); 3,65 (t, J = 11,2 Hz, 4H); 6,81 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,01 (s, 1H); 7,08 (dd, J1 = 1,6 Hz, J2 = 8,4 Hz, 1H); 7,26 (s, 1H); 7,47 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 8,39 (d, J = 8,8 Hz, 1H) 3. 443,73

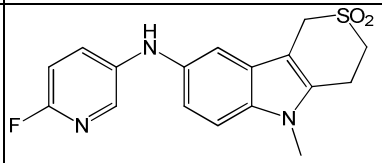
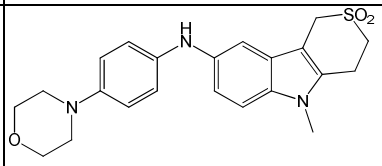
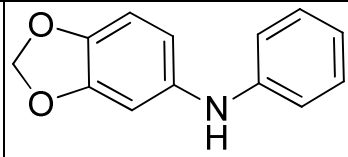
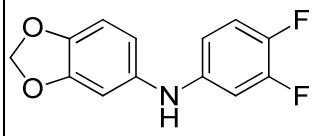
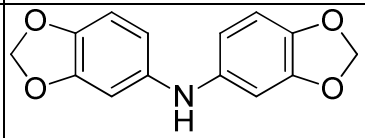
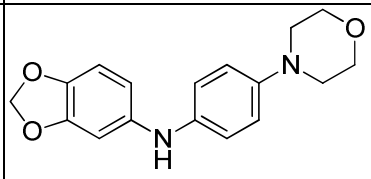
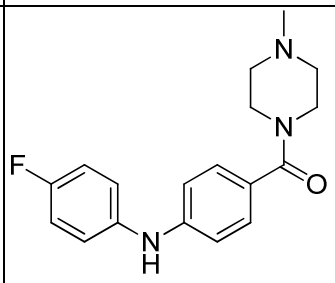
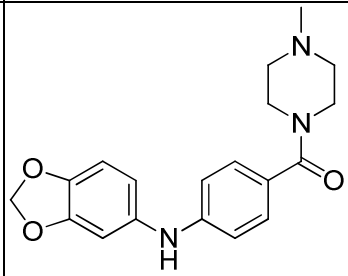
Exemplo	Composto do exemplo preparativo	Produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
149	212		1. 70 % 2. 2,02 (q, J = 13,6 Hz, 2H); 2,28 (d, J = 14,4 Hz, 2H); 2,94 (s, 3H); 3,07-3,28 (m, 3H); 3,64 (d, J = 12,4 Hz, 2H); 3,85 (s, 3H); 6,03 (s, 2H); 6,66 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 6,85-6,99 (m, 2H); 7,00-7,15 (m, 2H); 8,16-8,32 (m, 1H) 3. 365,71
150	213		1. 70 % 2. 1,95-2,13 (m, 2H); 2,28 (d, J = 13,2 Hz, 2H); 2,94 (s, 3H); 3,08-3,29 (m, 3H); 3,63 (d, J = 12,4 Hz, 2H); 3,86 (s, 3H); 4,30 (s, 4H); 6,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 6,84-6,97 (m, 2H); 7,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,06 (s, 1H); 8,28 (d, J = 8,8 Hz, 1H) 3. 379,74
151	216		1. 72 % 2. 1,96-2,15 (m, 2H); 2,28 (d, J = 13,6 Hz, 2H); 2,94 (s, 3H); 3,08-3,29 (m, 3H); 3,63 (d, J = 12,0 Hz, 2H); 3,86 (s, 3H); 6,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,08 (s, 1H); 7,22-7,37 (m, 2H); 7,62-7,77 (m, 1H); 8,23 (d, J = 8,8 Hz, 1H) 3. 357,73
152	217		1. 70 % 2. 1,98-2,15 (m, 2H); 2,28 (d, J = 14,0 Hz, 2H); 2,94 (s, 3H); 3,05-3,29 (m, 8H); 3,41-3,55 (m, 1H); 3,64 (d, J = 11,6 Hz, 2H); 3,75-3,85 (m, 1H); 3,87 (s, 3H); 4,40 (d, J = 15,2 Hz, 1H); 4,61 (d, J = 15,2 Hz, 1H); 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,09 (s, 1H); 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,49 (s, 1H); 8,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 3. 390,75
153	328		1. 40 % 2. 2,05 (dq, J1 = 3,2 Hz, J2 = 12,4 Hz, 2H); 2,30 (d, J = 14,4 Hz, 2H); 2,94 (s, 3H); 3,14-3,28 (m, 3H); 3,63 (d, J = 12,4 Hz, 2H); 6,04 (sl, 2H); 6,92 (d, J = 10,8 Hz, 2H); 7,05 (sl, 1H); 7,26 (sl, 1H); 7,75-7,83 (m, 1H) 3. 350,73

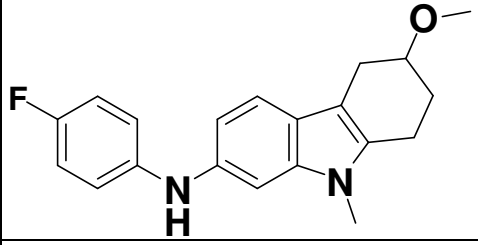
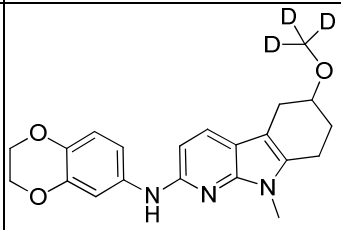
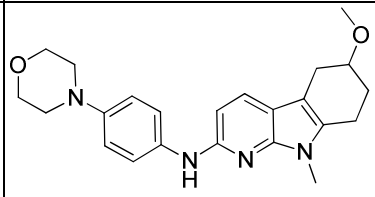
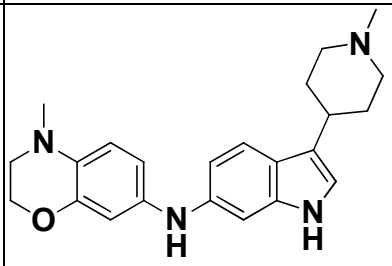
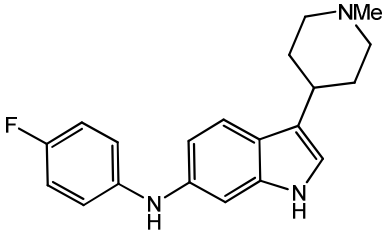
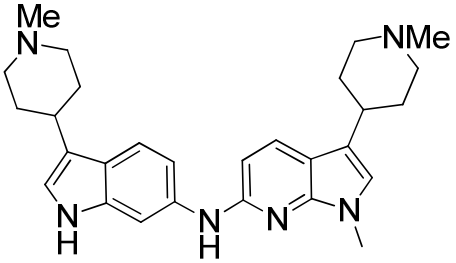
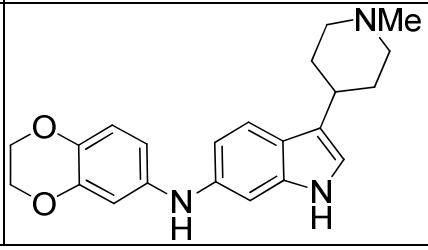
Exemplo	Composto do exemplo preparativo	Produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
154	323		1. 49 % 2. 2,07 (q, J = 12,8 Hz, 2H); 2,31 (d, J = 14,4 Hz, 2H); 2,95 (s, 3H); 3,09 (sl, 2H); 3,13-3,29 (m, 3H); 3,50 (t, J = 6,4 Hz, 2H); 3,63 (d, J = 11,6 Hz, 2H); 4,32 (s, 2H); 6,96 (d, J = 6,8 Hz, 1H); 7,05 (s, 1H); 7,08-7,18 (m, 2H); 7,21 (d, J = 6,8 Hz, 1H); 7,31 (s, 1H); 7,65 (d, J = 7,6 Hz, 1H) 3. 361,67
156	222		1. 81 % 2. 2,04-2,19 (m, 1H); 2,35-2,50 (m, 1H); 2,73-2,86 (m, 1H); 2,83 (s, 3H); 2,87-3,04 (m, 2H); 3,25 (dd, J1 = 3,6 Hz, J2 = 15,6 Hz, 1H); 3,51-3,64 (m, 1H); 3,75 (s, 3H); 4,28 (s, 4H); 6,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 6,80-7,00 (m, 3H); 8,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H) 3. 365,70
157	223		1. 84 % 2. 1,88-2,06 (m, 1H), 2,33 (dl, J = 11,2 Hz, 1H); 2,57-2,67 (m, 3H); 2,67-2,81 (m, 2H); 2,88 (dl, J = 16,8 Hz, 1H); 3,09 (dd, J1 = 4,4 Hz, J2 = 14,8 Hz, 1H); 3,31-3,46 (m, 1H); 3,60 (s, 3H); 5,95 (s, 2H); 6,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,61 (s, 1H); 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 9,21-9,45 (sl, 2H) 3. 351,72
158	224		1. 92 % 2. 2,06-2,28 (m, 1H); 2,31-2,56 (m, 1H); 2,85 (s, 3H); 2,93-3,25 (m, 7H); 3,42-3,70 (m, 2H); 3,82 (s, 3H); 4,42 (s, 1H); 4,63 (s, 1H); 6,84 (sl, 1H); 7,27-7,53 (m, 3H); 8,14 (sl, 1H) 3. 376,78

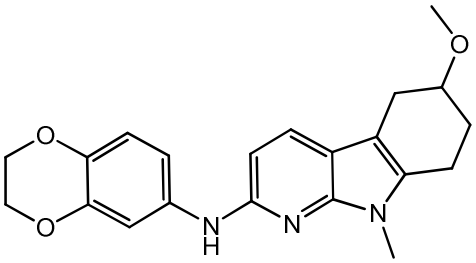
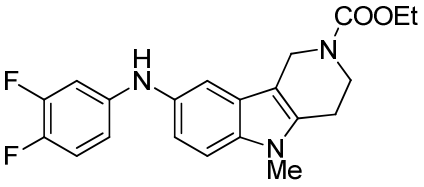
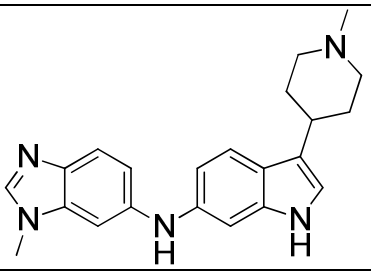
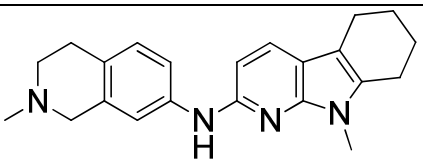
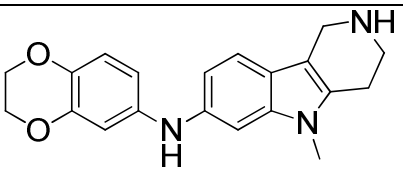
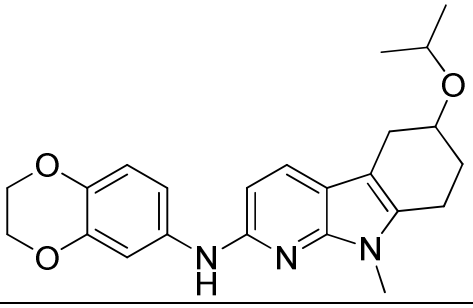
Exemplo	Composto do exemplo preparativo	Produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
159	225		1. 74 % 2. 1,89-2,09 (m, 1H); 2,18-2,37 (m, 1H); 2,60-2,75 (m, 4H); 2,76-2,95 (m, 2H); 2,99-3,16 (m, 1H); 3,37-3,57 (m, 1H); 3,67 (s, 3H); 4,01 (s, 1H); 6,59 (d, J = 8,4 Hz ,1H); 7,51 (dd, J1 = 2,0 Hz, J2 = 8,8 Hz, 1H); 7,62 (t, J = 8,4 Hz, 2H); 8,96 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 9,14 (s, 1H) 3. 361,71
160	226		1. 99 % 2. 1,88-2,02 (m, 1H); 2,08 (s, 3H); 2,32 (d, J = 13,2 Hz, 1H); 2,65 (t, J = 5,2 Hz, 3H); 2,68-2,96 (m, 3H); 3,11 (dd, J1 = 5,2 Hz, J2 = 15,2 Hz, 1H); 3,37-3,47 (m, 1H); 3,62 (s, 3H); 3,82 (s, 3H); 6,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,03 (dd, J1 = 2,0 Hz, J2 = 8,0 Hz, 1H); 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,89-8,08 (m, 2H) 3. 351,73
162	312		1. 74 % 3. 391,76
163	256	 Base livre	Dado analítico como descrito pelo exemplo comparativo correspondente não incluído nas reivindicações
164	195	 Base livre	Dado analítico como descrito pelo exemplo comparativo correspondente

Exemplo	Composto do exemplo preparativo	Produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
165	196	 Base livre	Dado analítico como descrito pelo exemplo comparativo correspondente
166	197	 Base livre	Dado analítico como descrito pelo exemplo comparativo correspondente
167	198	 Base livre	Dado analítico como descrito pelo exemplo comparativo correspondente
168	199	 Base livre	Dado analítico como descrito pelo exemplo comparativo correspondente
169	200	 Base livre	Dado analítico como descrito pelo exemplo comparativo correspondente
170	201	 Base livre	Dado analítico como descrito pelo exemplo comparativo correspondente
171	202	 Base livre	Dado analítico como descrito pelo exemplo comparativo correspondente
172	235	 Base livre	Dado analítico como descrito pelo exemplo comparativo correspondente

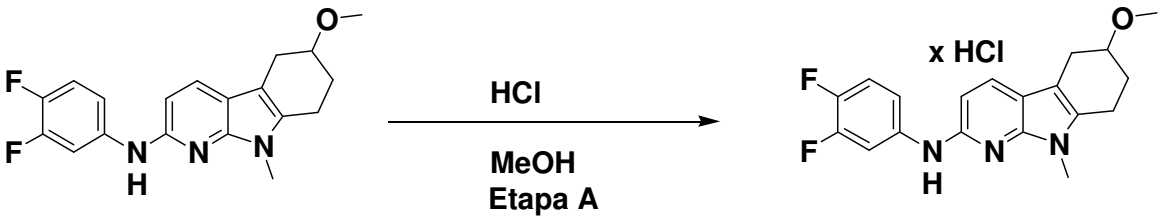
Exemplo	Composto do exemplo preparativo	Produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
173	237	 Base livre	Dado analítico como descrito pelo exemplo comparativo correspondente
174	238	 Base livre	Dado analítico como descrito pelo exemplo comparativo correspondente
175	239	 Base livre	Dado analítico como descrito pelo exemplo comparativo correspondente
176	240	 Base livre	Dado analítico como descrito pelo exemplo comparativo correspondente
177	241	 Base livre	Dado analítico como descrito pelo exemplo comparativo correspondente
178	242	 Base livre	Dado analítico como descrito pelo exemplo comparativo correspondente
179	243	 Base livre	Dado analítico como descrito pelo exemplo comparativo correspondente
180	244	 Base livre	Dado analítico como descrito pelo exemplo comparativo correspondente
181	245	 Base livre	Dado analítico como descrito pelo exemplo comparativo correspondente
182	246	 Base livre	Dado analítico como descrito pelo exemplo comparativo correspondente

Exemplo	Composto do exemplo preparativo	Produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
183	247	 Base livre	Dado analítico como descrito pelo exemplo comparativo correspondente
184	248	 Base livre	Dado analítico como descrito pelo exemplo comparativo correspondente
185	249	 Base livre	Dado analítico como descrito pelo exemplo comparativo correspondente não incluído nas reivindicações
186	250	 Base livre	Dado analítico como descrito pelo exemplo comparativo correspondente não incluído nas reivindicações
187	251	 Base livre	Dado analítico como descrito pelo exemplo comparativo correspondente não incluído nas reivindicações
188	252	 Base livre	Dado analítico como descrito pelo exemplo comparativo correspondente não incluído nas reivindicações
189	253	 Base livre	Dado analítico como descrito pelo exemplo comparativo correspondente não incluído nas reivindicações
190	254	 Base livre	Dado analítico como descrito pelo exemplo comparativo correspondente não incluído nas reivindicações

Exemplo	Composto do exemplo preparativo	Produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
191	141		
192	234	 Base livre	Dado analítico como descrito pelo exemplo comparativo correspondente
193	233	 Base livre	Dado analítico como descrito pelo exemplo comparativo correspondente
194	301	 Base livre	Dado analítico como descrito pelo exemplo comparativo correspondente
195	327		
196	324		
197	325		

Exemplo	Composto do exemplo preparativo	Produto	1. rendimento 2. ^{1}H-RMN (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
198	205	 Base livre	Dado analítico como descrito pelo exemplo comparativo correspondente
199	227	 Base livre	Dado analítico como descrito pelo exemplo comparativo correspondente
200	326		
201	236	 Base livre	Dado analítico como descrito pelo exemplo comparativo correspondente
202	334	 Base livre	Dado analítico como descrito pelo exemplo comparativo correspondente
203	232		

EXEMPLO 204



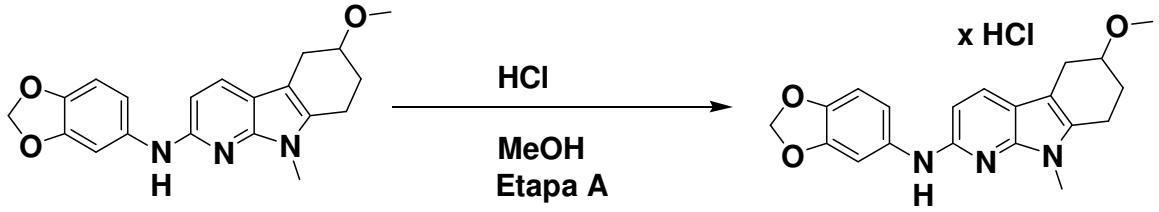
Etapa A

[00684] O composto do título do exemplo preparativo 203 (0,032 g, 0,093 mmol) foi dissolvido em metanol (2 mL) e solução de cloreto de hidrogênio aquosa concentrada foi adicionada. A solução clara foi congelada no nitrogênio líquido e os solventes foram evaporados usando um secador por congelamento para produzir o composto do título como um sólido branco (0,029 g, 81 %).

[00685] ^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-d_6/D_2O): δ = 1,79-1,87 (m, 1H), 2,02-2,08 (m, 1H), 2,46-2,50 (m, 1H), 2,63-2,77 (m, 2H), 2,88 (dd, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,60-3,65 (m, 1H), 6,50 (d, 1H), 7,22-7,40 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 8,10 (ddd, 1H)

MS (ESI); m/z = 344,77 (MH^+)

EXEMPLO 205



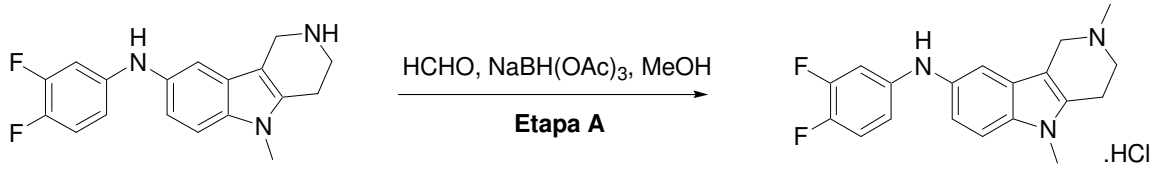
[00686] O mesmo procedimento como descrito pelo exemplo 204 foi aplicado, exceto usando o composto do título do exemplo preparativo 204.

[00687] Rendimento: 76 %

[00688] ^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-d_6/D_2O): δ = 1,80-1,86 (m, 1H), 2,03-2,10 (m, 1H), 2,45-2,51 (m, 1H), 2,65-2,76 (m, 2H), 2,88 (dd, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,61-3,66 (m, 1H), 5,90 (s, 2H), 6,46 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,04 (dd, 1h), 7,57-7,61 (m, 2H)

MS (ESI); m/z = 352,69 (MH^+)

EXEMPLO 206



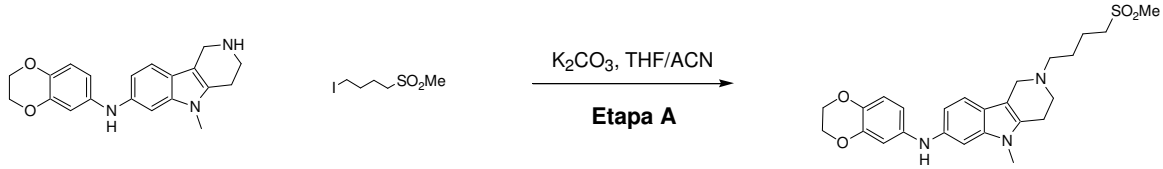
Etapa A

[00689] A uma solução do composto do título do exemplo preparativo 332 (0,070 g, 0,223 mmol) em metanol (Volume: 4 ml) foi adicionado solução de formaldeído (0,020 ml, 0,246 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos então triacetoxiboroidreto de sódio (0,0568 g, 0,268 mmol) foi adicionado às gotas. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 12 horas. 1ml de HCl 1,2M em água foi adicionado. Após 5 minutos de agitação em temperatura ambiente, a solução foi vertida em uma mistura de água, Na_2CO_3 saturado e salmoura. Uma extração foi realizada com acetato de etila 3 vezes. As camadas orgânicas foram coletadas, secadas em Na_2SO_4, filtradas e concentradas por secura. O produto bruto foi purificado pela cromatografia cintilante em DCM/MeOH 98:2 a 90:10. O produto foi dissolvido em DCM e HCl em éter foi lentamente adicionado a fim do sal HCl correspondente. O solvente foi concentrada por secura e o sólido foi secado sob vácuo para produzir o composto esperado como um sólido púrpura (0,028 g, 34 %).

[00690] ^{1}H-RMN (400 M Hz, MeOD): δ = 3,07 (s, 3H); 3,14-3,23 (m, 2H); 3,47-3,60 (m, 1H); 3,66 (s, 3H); 3,77-3,91 (m, 1H); 4,28 (d, J = 14,0 Hz, 1H); 4,63 (d, J = 14,0 Hz, 1H); 6,70 (sl, 1H); 6,79 (sl, 1H); 6,94-7,10 (m, 2H); 7,23 (sl, 1H); 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 1H)

MS (ESI); m/z = 328,71 (MH^+)

EXEMPLO 207



Etapa A

[00691] A uma mistura do composto do título do exemplo preparativo 334 (0,036 g, 0,107 mmol), o composto do título do exemplo preparativo 54 (0,0281 mg, 0,107 mmol) e carbonato de potássio (0,0297 mg, 0,215 mmol) foi adicionado tetraidrofurano (Razão: 1.000, Volume: 2 ml), então

acetonitrila (Razão: 1.000, Volume: 2.000 ml). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação foi concentrada por secura. O resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante em DCM/MeOH 0 % a 10 %. O produto foi dissolvido em DCM e HCl em éter foi adicionado. A pasta foi concentrada por secura. O resíduo foi dissolvido em poucas gotas de MeOH e acetato de etila foi adicionado a fim de induzir a precipitação. A pasta foi concentrada por secura para produzir o composto esperado como um sólido bege (0,020 g, 37 %).

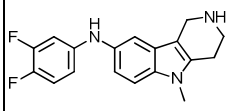
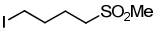
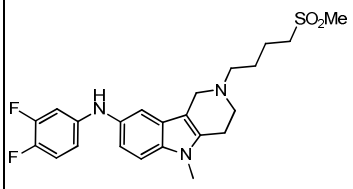
[00692] ^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO): δ = 1,73-1,87 (m, 2H); 1,88-2,02 (m, 2H); 3,00 (s, 3H); 3,06-3,17 (m, 2H); 3,21 (t, J = 7,6 Hz, 2H); 3,24-3,35 (m, 2H); 3,38-3,51 (m, 1H); 3,56 (s, 3H); 3,69-3,84 (m, 1H); 4,12-4,30 (m, 5H); 4,56 (d, J = 13,6 Hz, 1H); 6,52-6,62 (m, 2H); 6,68-6,83 (m, 2H); 7,01 (sl, 1H); 7,26-7,36 (m, 1H); 10,62 (sl, NH)

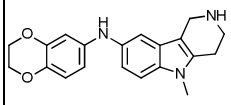
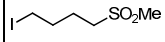
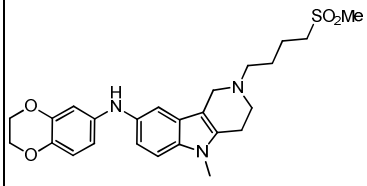
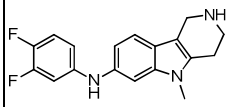
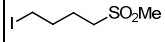
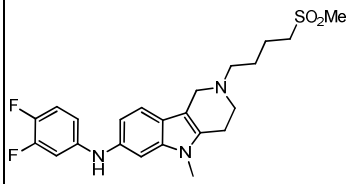
MS (ESI); m/z = 470,68 (MH^+)

EXEMPLOS 208 A 210

[00693] Os compostos dos títulos foram preparados de acordo com o procedimento descrito no exemplo 207 usando o derivado de iodo como indicado na Tabela abaixo.

Tabela 7:

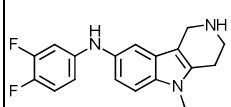
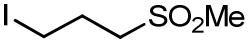
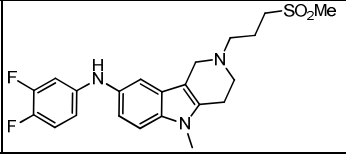
Exemplo	Composto do exemplo preparativo	Derivado de Iodo	Produto	1. rendimento 2. 1H-RMN (DMSO-d6/D2O) 3. MH+ (ESI)
208				1. 58 % 2. 1,77 (quint, J = 7,6 Hz, 2H); 1,94 (quint, J = 7,6 Hz, 2H); 2,64 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 2,78-2,85 (m, 2H); 2,85-2,92 (m, 5H); 3,06 (dd, J1 = 7,2 Hz, J2 = 7,6 Hz, 2H); 3,60 (s, 3H); 3,63 (s, 2H); 6,44-6,54 (m, 1H); 6,63 (ddd, J1 = 2,8 Hz, J2 = 6,8 Hz, J3 = 12,8 Hz, 1H); 6,86-6,99 (m, 2H); 7,13 (sl, 1H); 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 3. 448,69

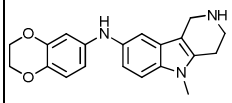
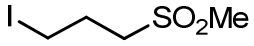
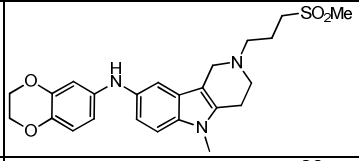
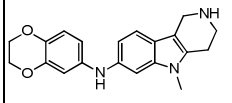
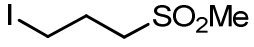
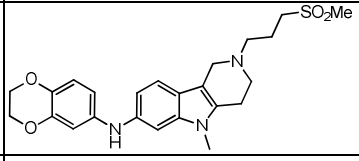
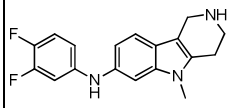
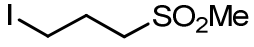
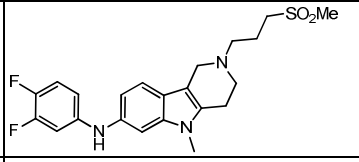
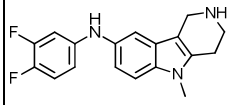
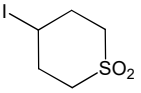
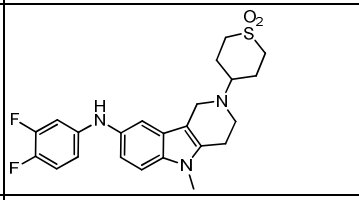
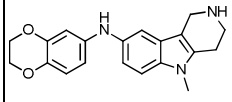
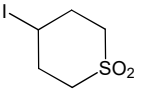
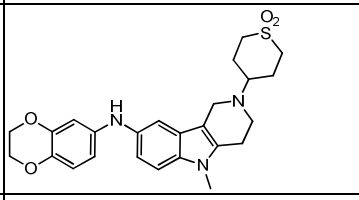
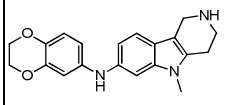
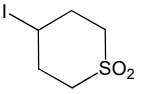
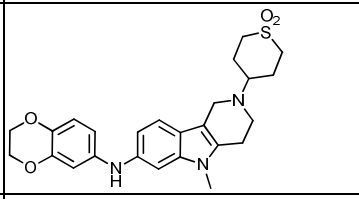
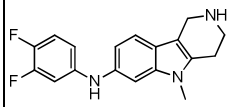
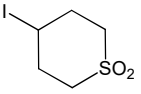
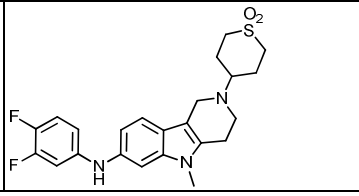
Exemplo	Composto do exemplo preparativo	Derivado de Iodo	Produto	1. rendimento 2. 1H-RMN (DMSO-d6/D2O) 3. MH+ (ESI)
209				1. 40 % 2. 1,68-1,82 (m, 2H); 1,84-1,97 (m, 2H); 2,63 (t, J = 6,8 Hz, 2H); 2,75-2,83 (m, 2H); 2,83-2,91 (m, 5H); 3,04 (t, J = 8,0 Hz, 2H); 3,55 (s, 3H); 3,62 (s, 2H); 4,10-4,25 (m, 4H); 6,42 (dd, J1 = 2,8 Hz, J2 = 8,8 Hz, 1H); 6,48 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 6,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 6,88 (dd, J1 = 1,6 Hz, J2 = 8,4 Hz, 1H); 7,07 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 3. 470,72
210				1. 42 % 2. 1,79 (quint, J = 7,2 Hz, 2H); 1,94 (quint, J = 7,2 Hz, 2H); 2,66 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 2,77-2,85 (m, 2H); 2,85-2,94 (m, 5H); 3,07 (dd, J1 = 7,2 Hz, J2 = 7,6 Hz, 2H); 3,54 (s, 3H); 3,68 (s, 2H); 6,54-6,62 (m, 1H); 6,74 (ddd, J1 = 2,8 Hz, J2 = 6,8 Hz, J3 = 12,8 Hz, 1H); 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 6,91-7,02 (m, 2H); 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 3. 448,66

EXEMPLOS 211 A 218:

[00694] Se um foi para tratar o composto do título a partir dos exemplos preparativos com os derivados de iodo como descrito no exemplo 207, um deve obter os exemplos desejados como indicado na Tabela abaixo.

Tabela 8:

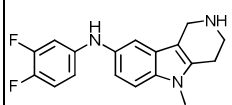
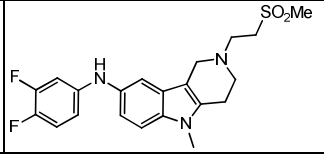
Exemplo	Composto do exemplo comparativo	Derivado de iodo	Produto
211			

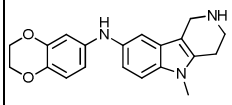
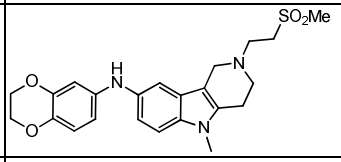
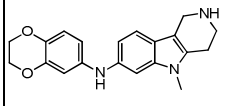
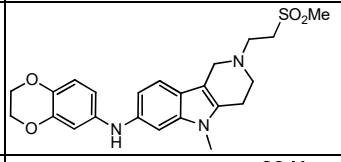
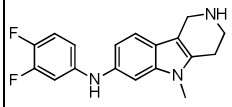
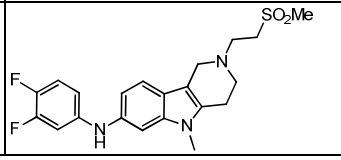
Exemplo	Composto do exemplo comparativo	Derivado de iodo	Produto
212			
213			
214			
215			
216			
217			
218			

EXEMPLOS 219 A 222:

[00695] Se um foi para tratar o composto do título a partir dos exemplos preparativos com os derivados de vinilsulfonas de acordo com a Ref. WO2008/150799, um deve obter os compostos dos títulos desejados como indicado na tabela abaixo.

Tabela 9

Exemplo	Composto do exemplo comparativo	Derivado de vinilsulfona	Produto
219			

Exemplo	Composto do exemplo comparativo	Derivado de vinilsulfona	Produto
220			
221			
222			

[00696] Os compostos da presente invenção tendo um ou mais carbonos opcionalmente ativos podem existir como racematos e misturas racêmicas, misturas diasteroméricas e diastereoisômeros individuais, misturas enantioméricas e enantiômeros simples, tautômeros, atropisômeros e rotâmeros, com todas as formas isoméricas sendo incluído na presente invenção. Os compostos descritos nesta invenção contendo ligações duplas olefínicas incluem os isômeros tanto E quanto Z geométricos. Também incluído nesta invenção são todas as formas de sal, polimórfos, hidratos e solvatos. Todos os compostos mencionados acima são incluídos dentro do escopo da invenção.

Determinação da inibição da agregação Aβ1-42

[00697] A capacidade dos compostos do exemplo da invenção para inibir a agregação do peptídeo Ab1-42 foi determinado pelo uso de ensaio de espectrofluorescência de tioflavina T (ensaio ThT) como descrito abaixo.

Preparação de película de peptídeo Aβ

[00698] O pó liofilizado Aβ1-42 (Bachem) foi reconstituído em hexafluoroisopropanol (HFIP) a 1 mM. A solução de peptídeo foi sonificada por 15 minutos em temperatura ambiente, agitado durante a noite e as alíquotas foram feitas em tubos de microcentrífuga não siliconizada. O HFIP foi então evaporado sob uma corrente de argônio. A película de peptídeo resultante foi secada sob vácuo por 10 minutos, firmemente selado e

armazenado a -80°C até usado.

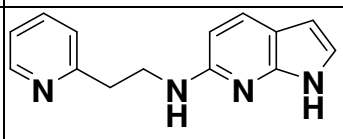
Inibição de medição de agregação Aβ1-42

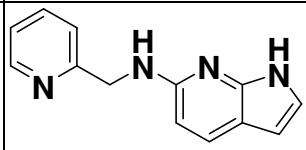
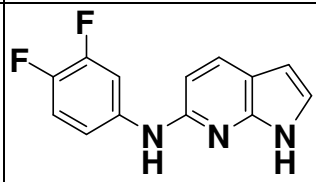
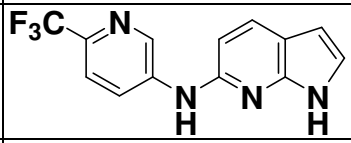
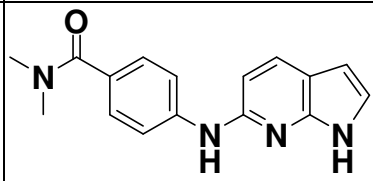
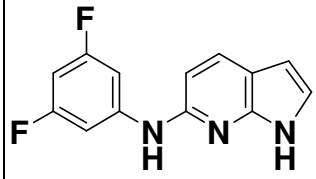
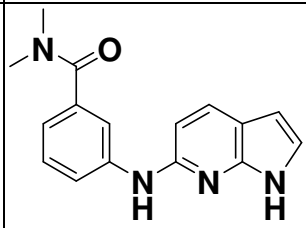
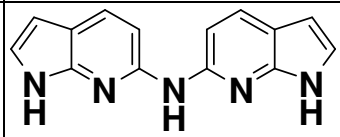
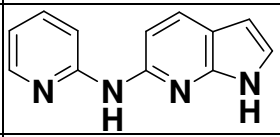
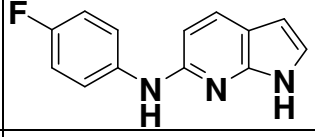
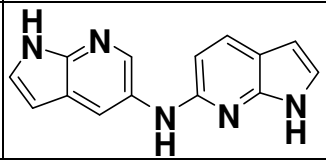
[00699] Ao ensaio da inibição mediada pela molécula menor da agregação Aβ1-42, as moléculas menores a partir dos exemplos foram dissolvidos prévios em cada experimento no sulfóxido de dimetil anidro (DMSO, Sigma-Aldrich) para atingir uma concentração de 7,4 mM. Película de peptídeo Aβ1-42 foi dissolvida em DMSO para atingir 400 µM. Uma solução de ensaio em PBS foi preparada nos tubos de incubação não siliconados para atingir as seguintes concentrações: 330 µM de molécula menor, 33 µM Aβ1-42, 10 □M tioflavina T (ThT) e 12,8 % de DMSO. Portanto, a razão molar final de molécula menor a Aβ1-42 foi 10:1. Um controle positivo sem uma molécula menor foi preparada para medir o RFU máximo. Um controle negativo sem Aβ1-42 foi preparado para cada molécula menor. O trímero de 3-amino-pirazol (Rzepecki et. al. *Synthesis* 2003, 1815) foi testado como um composto de referência em todos os ensaios para determinar a reprodutibilidade entre os experimentos independentes. As soluções foram incubados por 24 horas a 37°C e a espectrofluorescência (relativos as unidades de fluorescência; RFU) foram lidos em seis replicados nas placas de ensaio de 384 reservatórios pretos (Perkin-Elmer) em um espectrofluorômetro Perkin-Elmer FluoroCount. A inibição da agregação é expressada como meio de % da inibição ± 1 desvio de padrão (SD) de acordo com a seguinte equação:

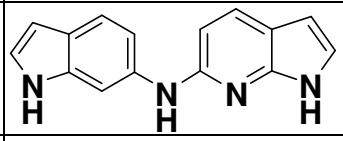
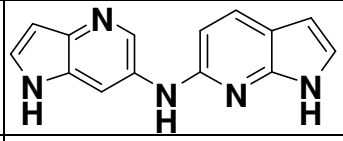
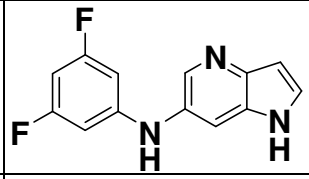
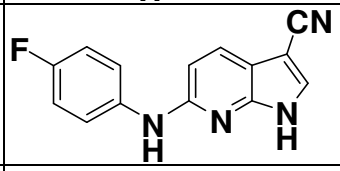
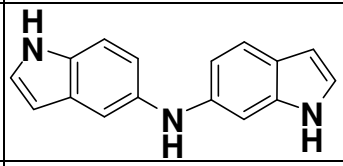
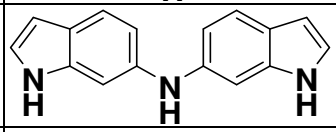
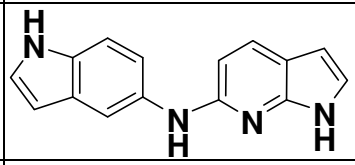
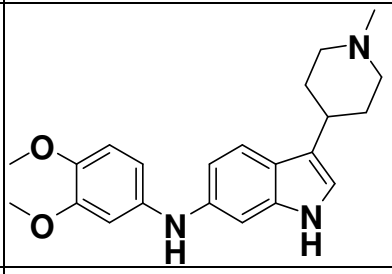
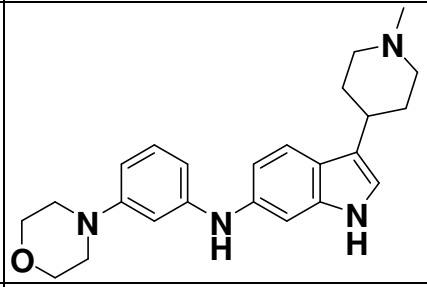
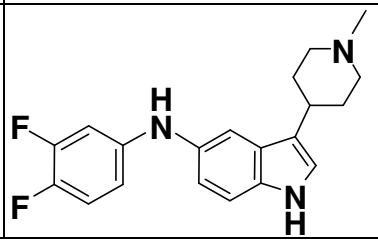
$$\%\ \text{de inibição} = \frac{(\text{RFU de controle positivo - RFU de controle negativo - RFU de amostra com A}\beta\text{1 - 42 - RFU de amostra sem A}\beta\text{1 - 42})}{(\text{RFU de controle positivo - RFU de controle negativo})} \times 100$$

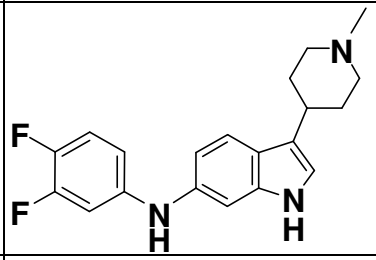
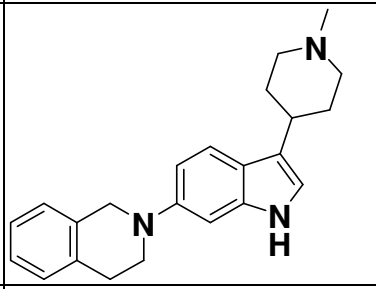
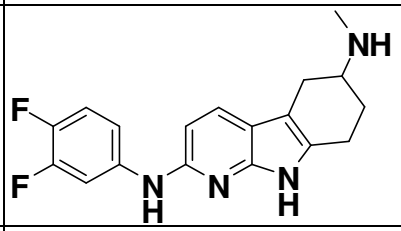
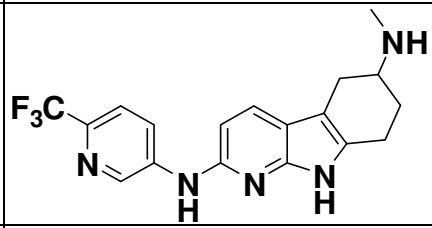
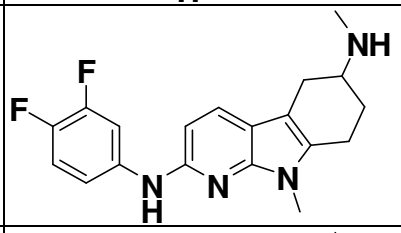
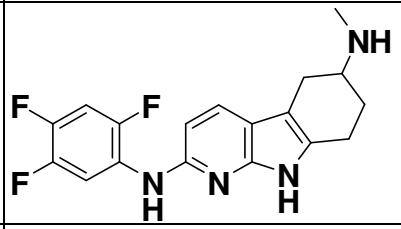
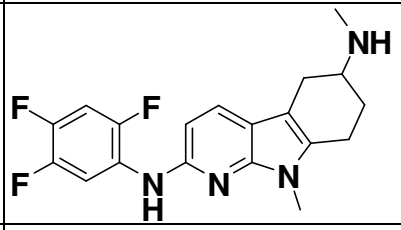
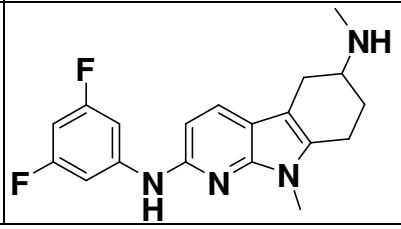
[00700] Os seguintes compostos do exemplo foram medidos:

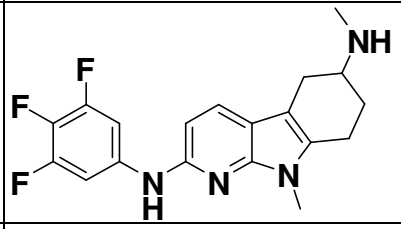
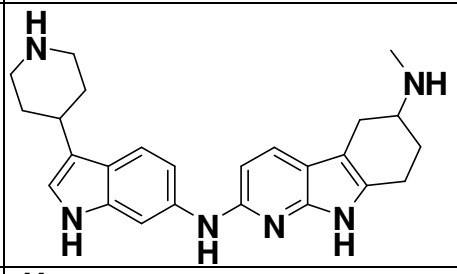
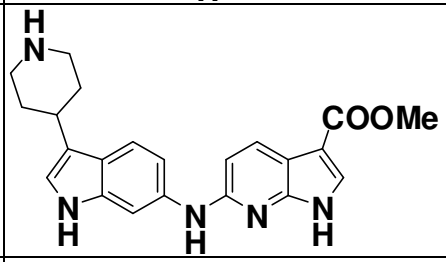
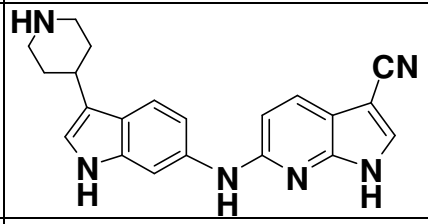
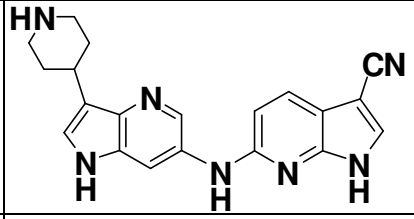
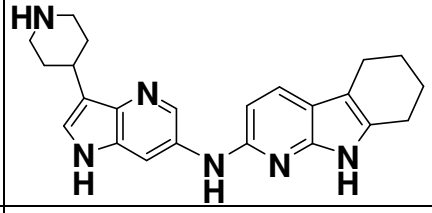
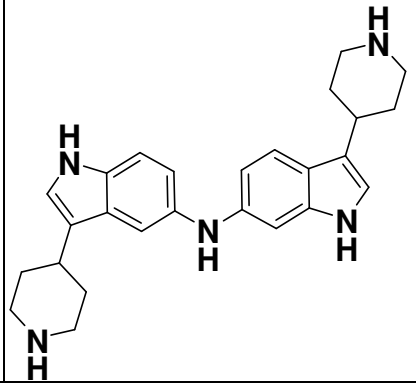
Tabela 10

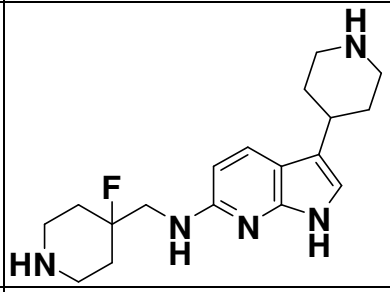
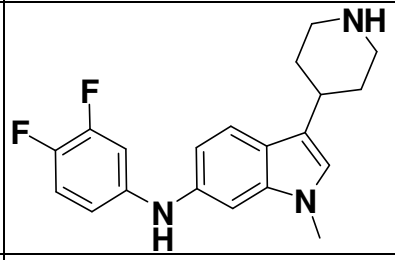
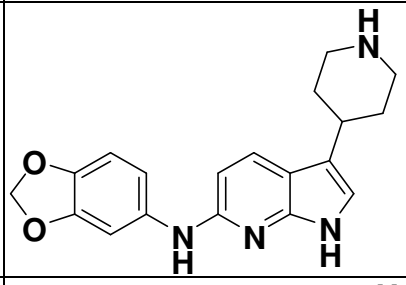
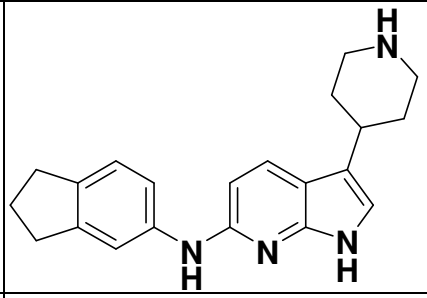
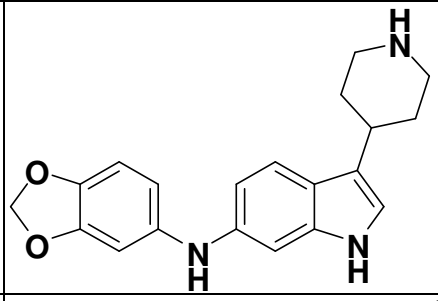
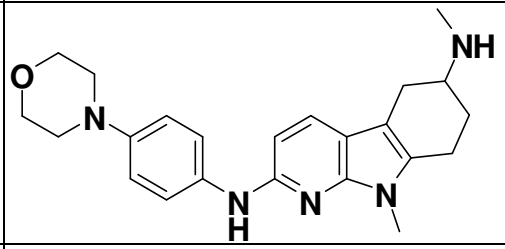
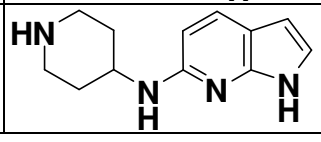
Exemplo		Inibição em 330 µM [%]
1		69,5 ± 4,5

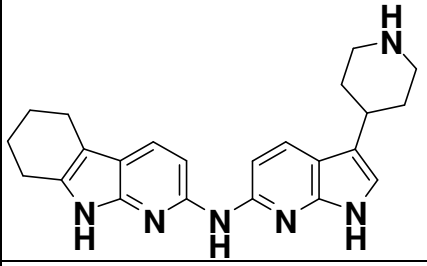
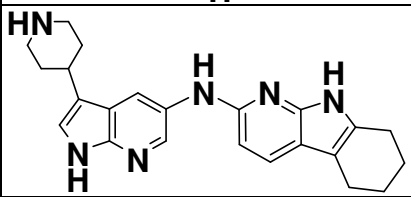
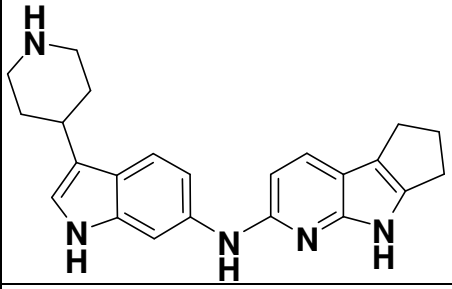
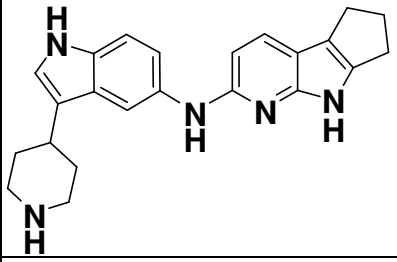
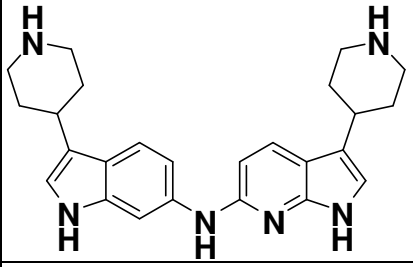
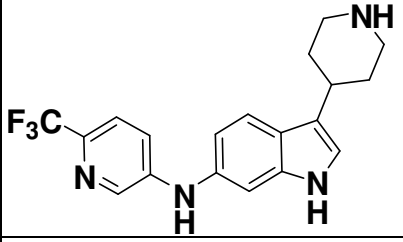
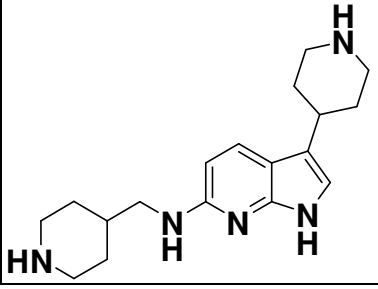
Exemplo		Inibição em 330 µM [%]
2		47,4 ± 8,9
3		56,6 ± 23,0
4		53,5 ± 0,4
5		sem inibição
6		60,1 ± 3,5
7		sem inibição
8		74,7 ± 6,8
9		70,8 ± 9,2
10		62,7 ± 4,0
11		86,2 ± 8,6

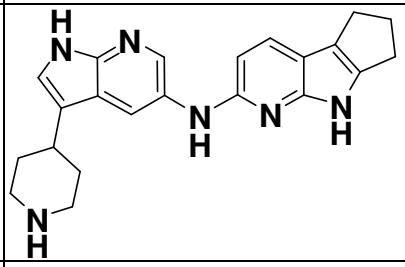
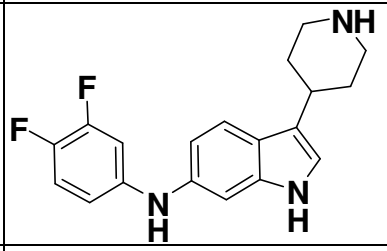
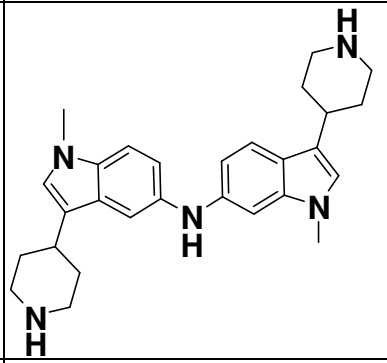
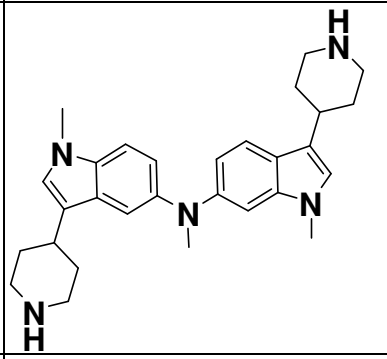
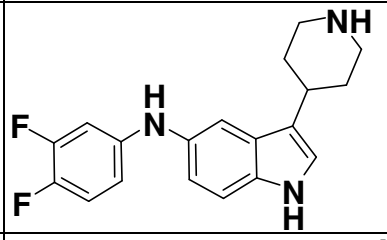
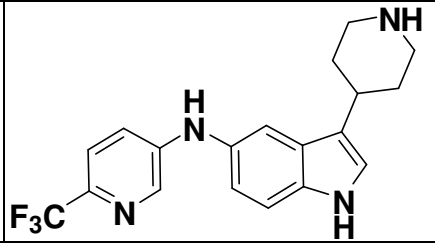
Exemplo		Inibição em 330 µM [%]
12		75,3 ± 14,5
13		97,8 ± 1,8
14		52,1 ± 13,0
15		58,6 ± 9,5
16		93,7 ± 2,1
17		96,3 ± 0,0
18		97,0 ± 1,2
19		92,5 ± 1,3
20		92,8 ± 0,1
21		74,0 ± 2,7

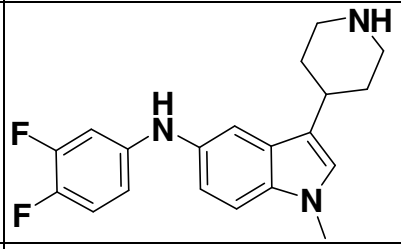
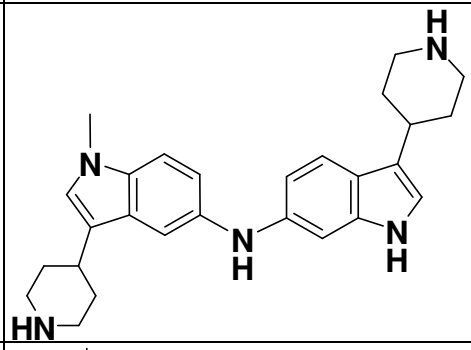
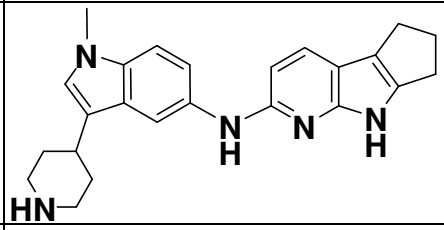
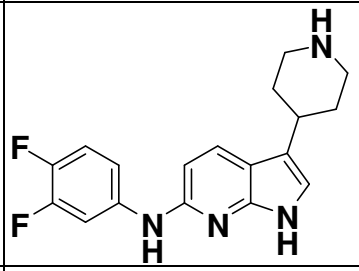
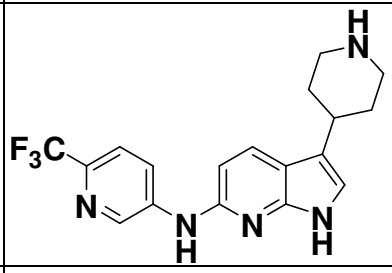
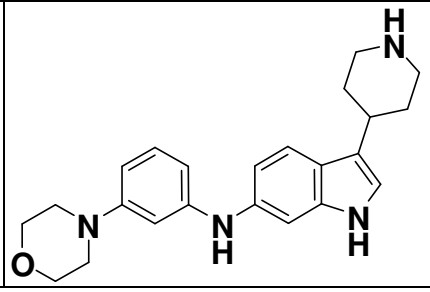
Exemplo		Inibição em 330 µM [%]
22		84,5 ± 6,8
23		97,8 ± 1,5
24		77,4 ± 15,6
25		63,4 ± 9,0
26		93,4 ± 3,9
27		86,7 ± 0,8
28		91,4 ± 2,9
29		85,4 ± 0,4

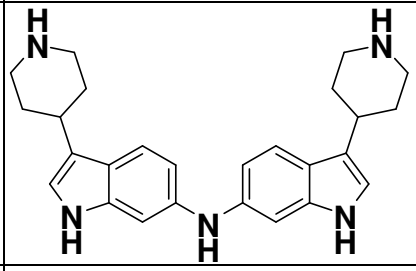
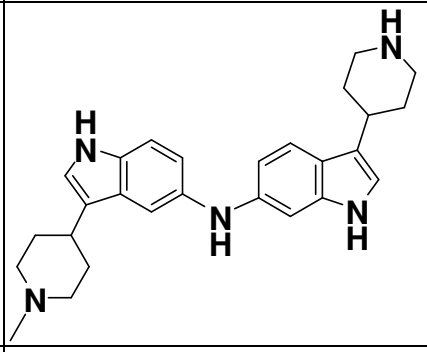
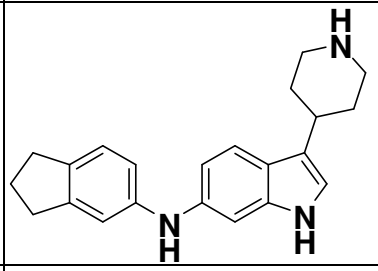
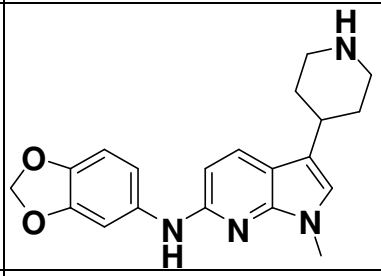
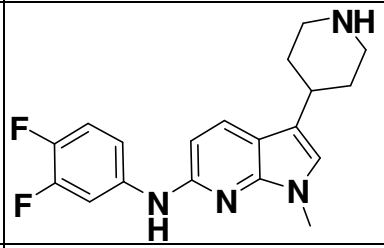
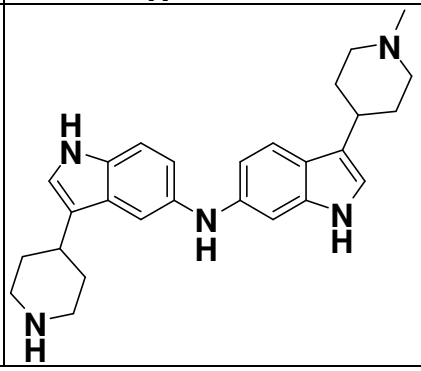
Exemplo		Inibição em 330 µM [%]
30		84,3 ± 3,1
31		96,5 ± 0,6
32		94,7 ± 1,0
33		95,1 ± 3,9
34		79,2 ± 16,2
35		97,7 ± 0,3
36		98,2 ± 0,3

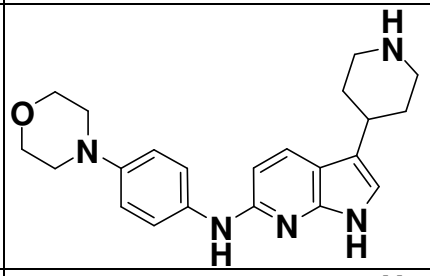
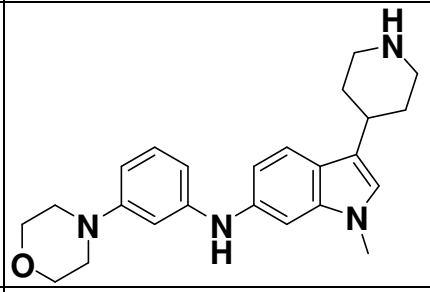
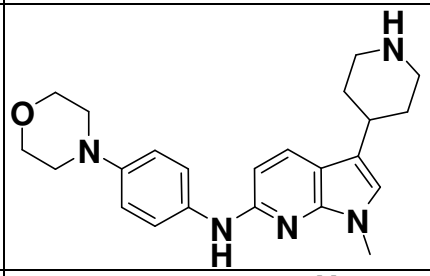
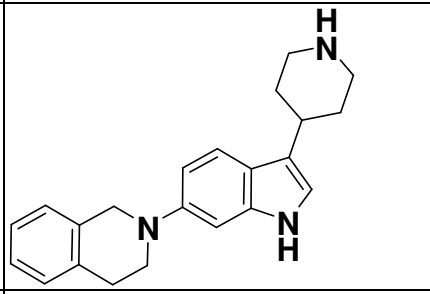
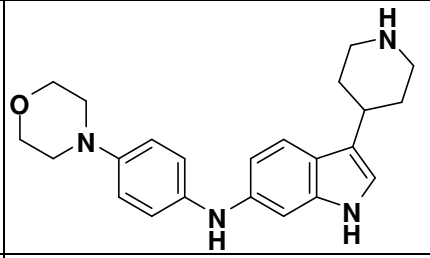
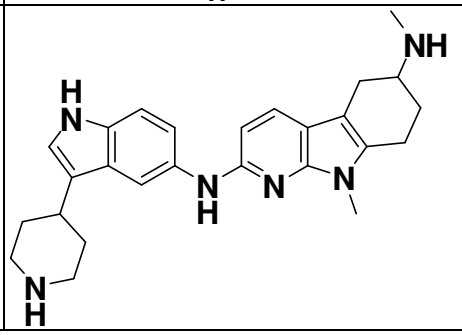
Exemplo		Inibição em 330 µM [%]
37		47,4 ± 5,2
38		90,9 ± 2,7
39		81,3 ± 5,1
40		94,8 ± 1,0
41		98,0 ± 0,5
42		96,2 ± 2,8
43		48,4 ± 20,3

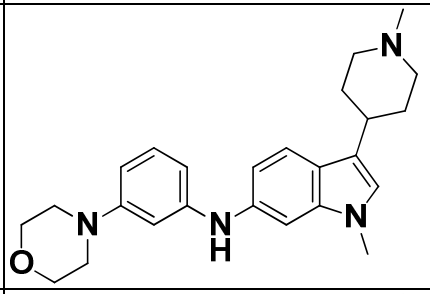
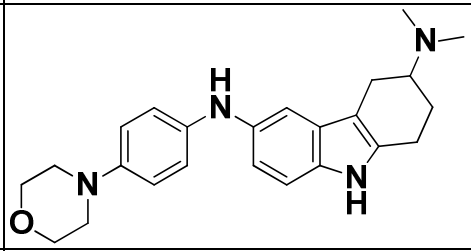
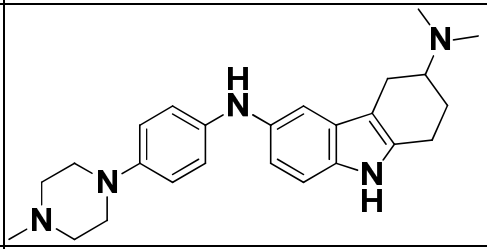
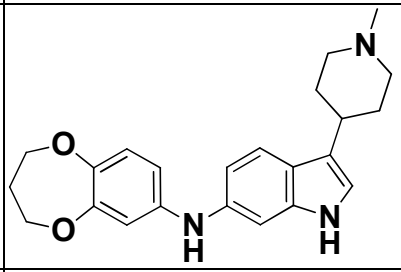
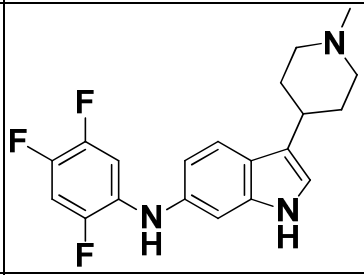
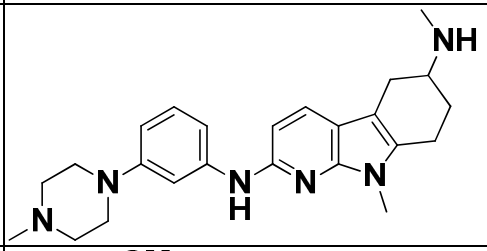
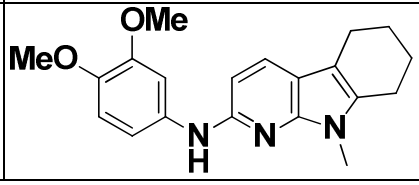
Exemplo		Inibição em 330 µM [%]
44		98,1 ± 0,3
45		96,5 ± 3,7
46		99,4 ± 0,0
47		99,1 ± 0,5
48		92,0 ± 0,8
49		81,9 ± 0,6
50		67,5 ± 0,1

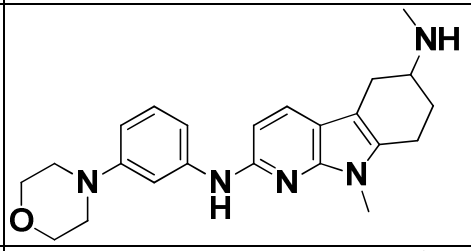
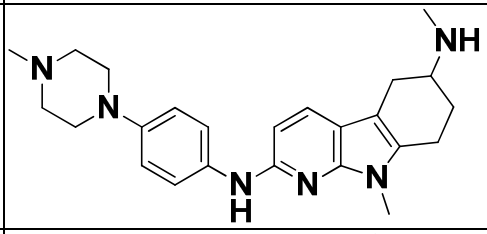
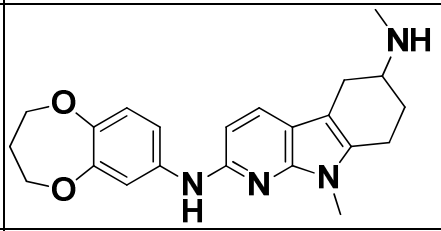
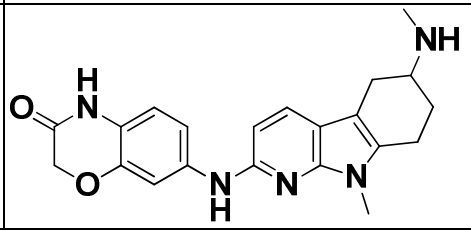
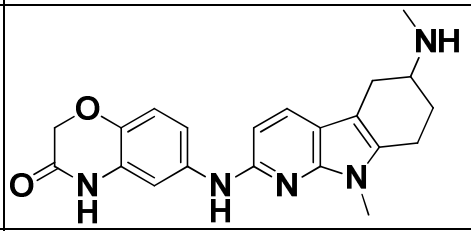
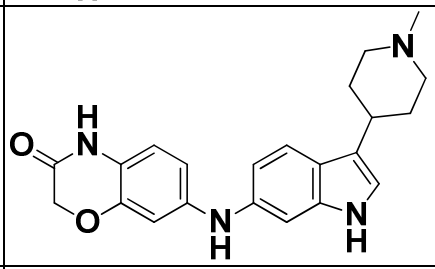
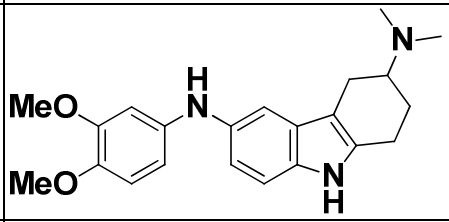
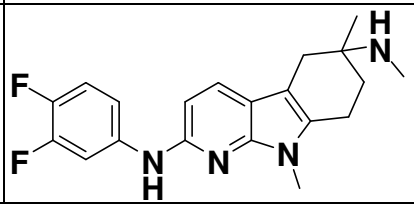
Exemplo		Inibição em 330 µM [%]
51		95,5 ± 1,0
52		83,6 ± 2,8
53		96,0 ± 2,1
54		96,0 ± 2,7
55		75,8 ± 0,8
56		58,5 ± 2,7

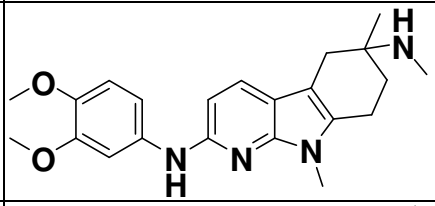
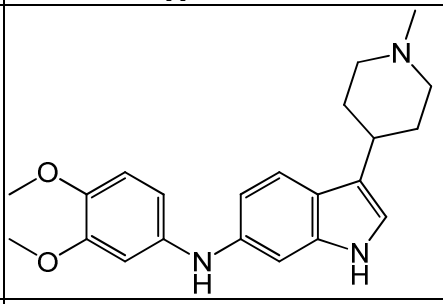
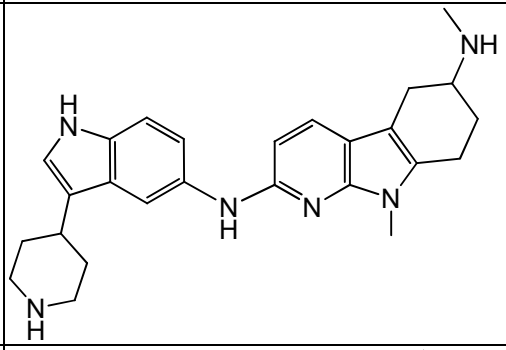
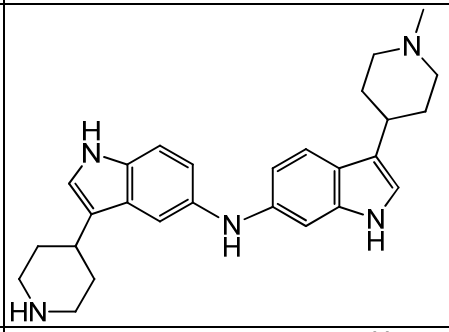
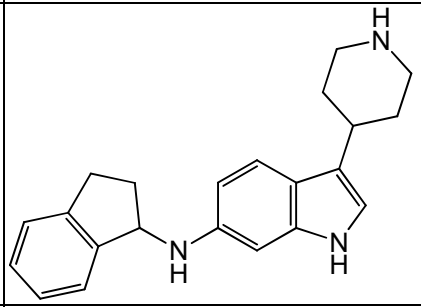
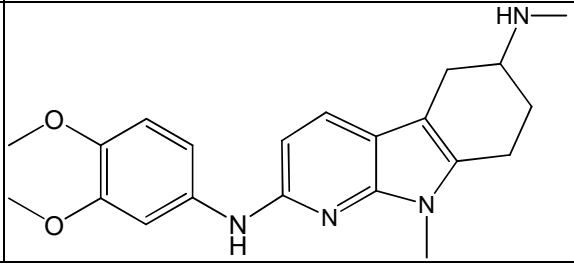
Exemplo		Inibição em 330 µM [%]
57		85,1 ± 3,2
58		97,2 ± 1,2
59		99,0 ± 0,3
60		83,1 ± 3,4
61		83,0 ± 2,1
62		99,7 ± 0,3

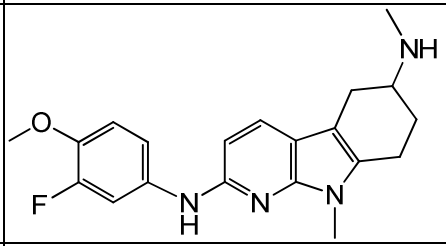
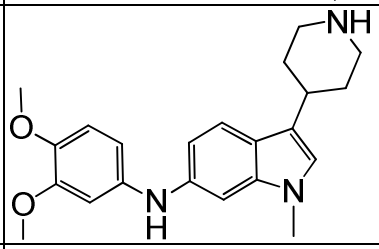
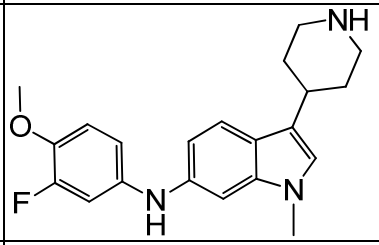
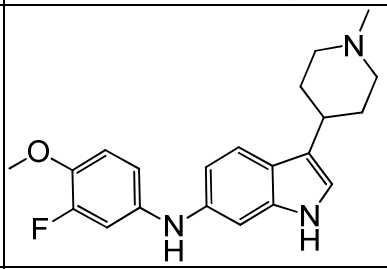
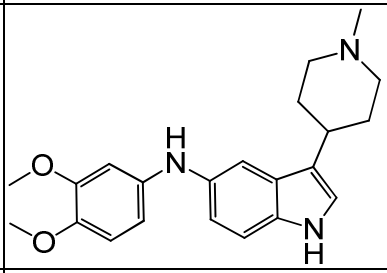
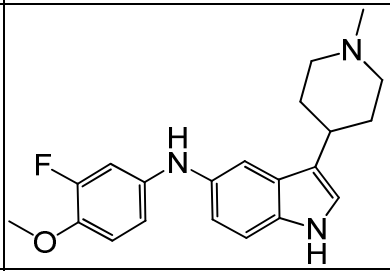
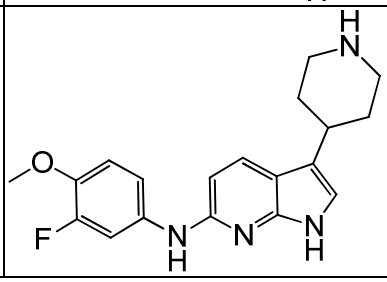
Exemplo		Inibição em 330 µM [%]
63		91,5 ± 2,5
64		95,4 ± 0,3
65		95,9 ± 1,3
66		85,1 ± 0,8
67		87,8 ± 4,2
68		90,4 ± 5,3

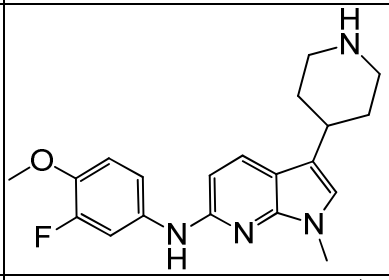
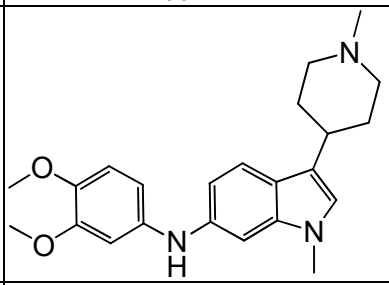
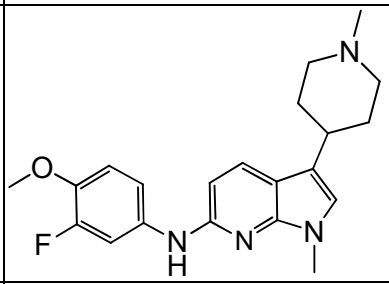
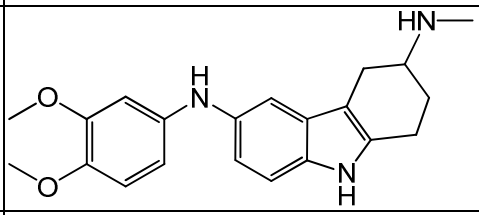
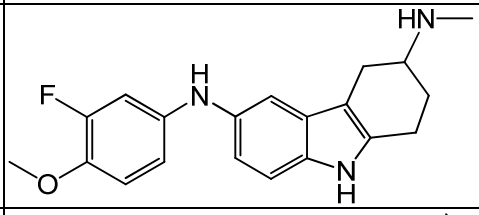
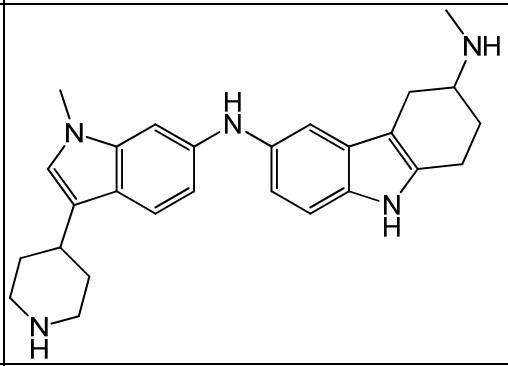
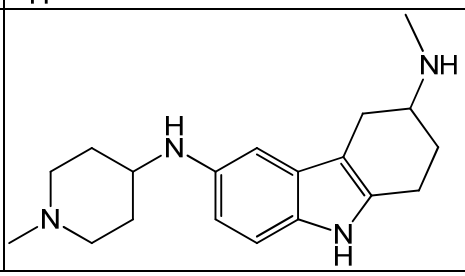
Exemplo		Inibição em 330 µM [%]
69		86,5 ± 7,2
70		91,0 ± 1,2
71		90,7 ± 3,0
72		97,9 ± 0,5
73		99,2 ± 0,3
74		99,6 ± 0,5

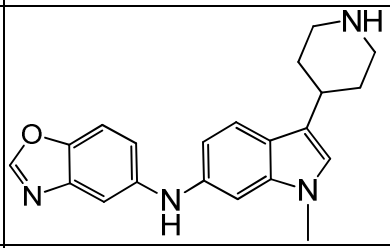
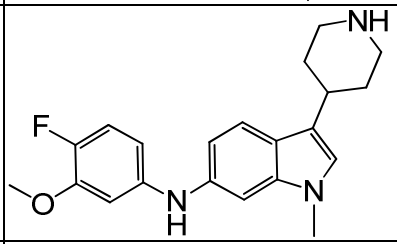
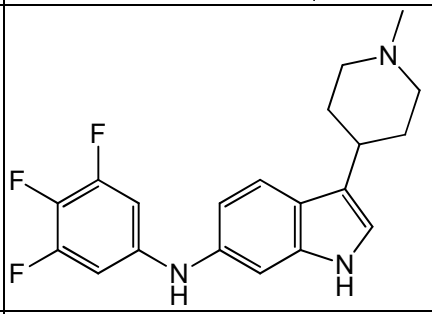
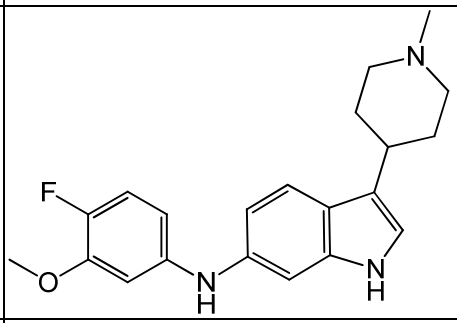
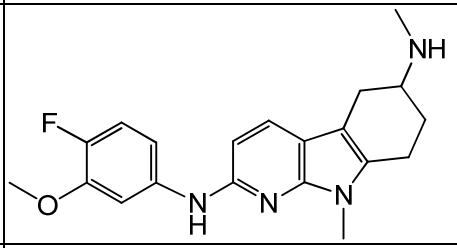
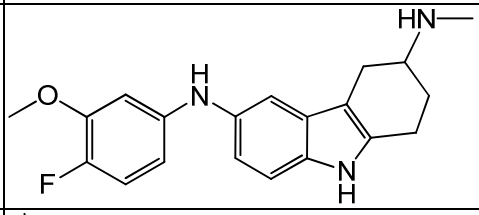
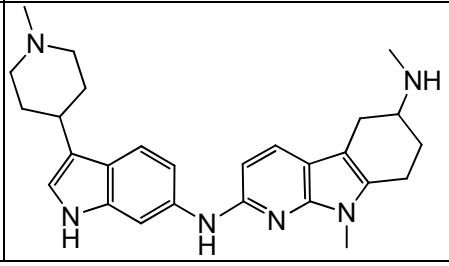
Exemplo		Inibição em 330 µM [%]
75		97,1 ± 2,0
76		96,9 ± 2,3
77		98,0 ± 0,6
78		75,0 ± 1,4
79		91,0 ± 4,2
80		83,3 ± 0,1
81		90,5 ± 0,5

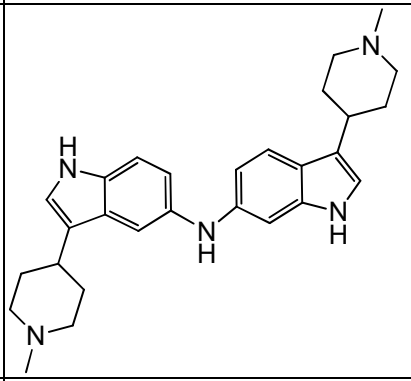
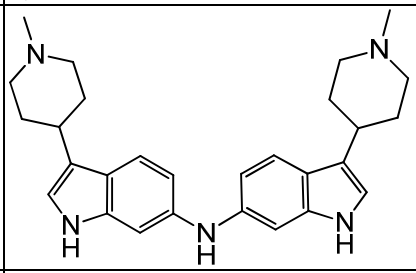
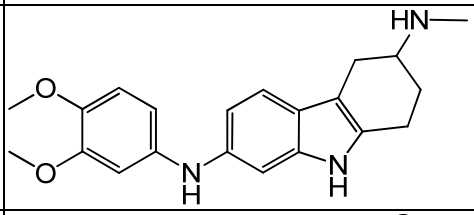
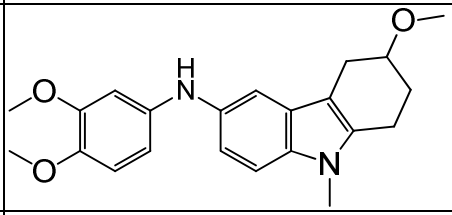
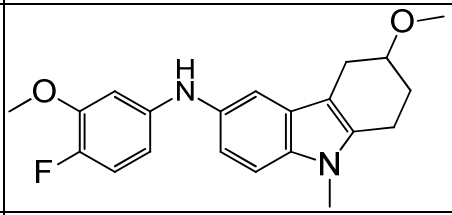
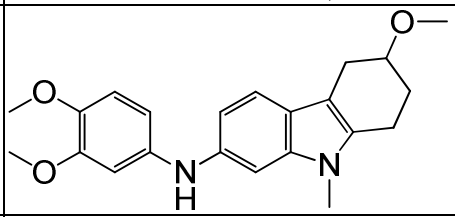
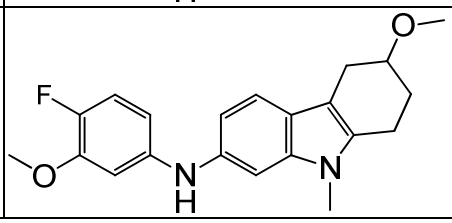
Exemplo		Inibição em 330 µM [%]
82		96,6 ± 2,0
83		82,7 ± 0,7
84		91,7 ± 0,2
85		95,1 ± 0,9
86		96,6 ± 0,7
87		80,8 ± 0,5
88		96,9 ± 2,6
89		89,6 ± 5,0

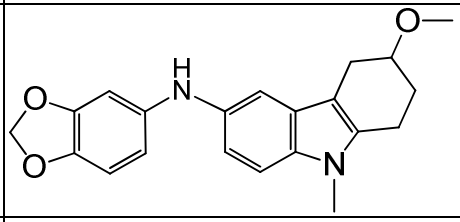
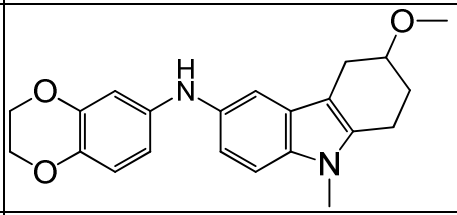
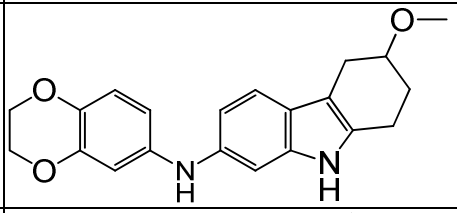
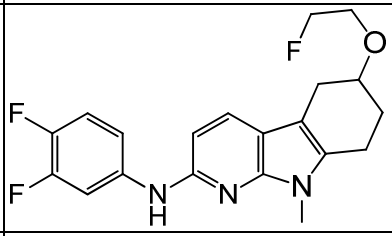
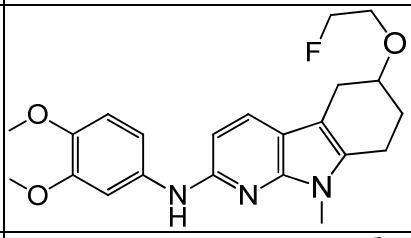
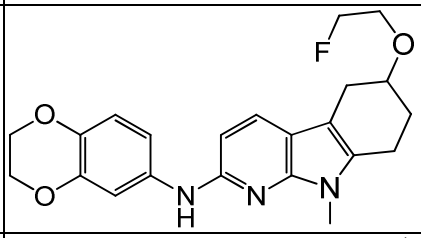
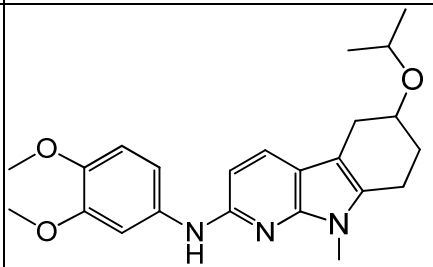
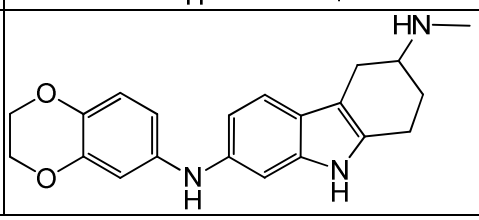
Exemplo		Inibição em 330 µM [%]
90		75,1 ± 0,3
91		92,5 ± 1,3
92		99,6 ± 0,6
93		90,4 ± 5,3
94		94,4 ± 3,6
95		89,9 ± 6,1

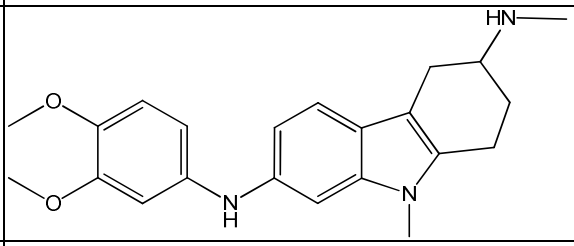
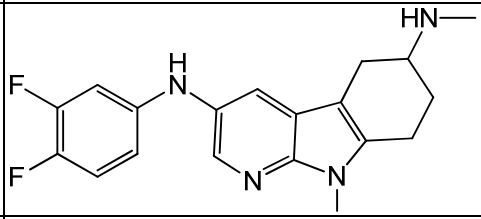
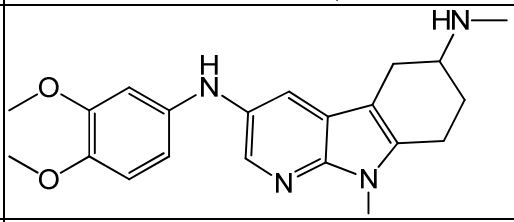
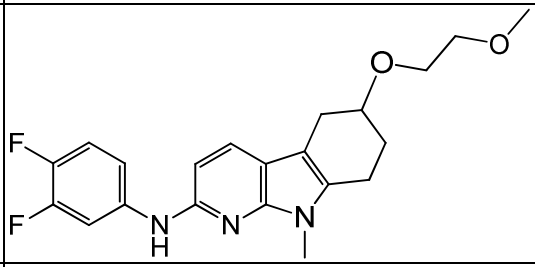
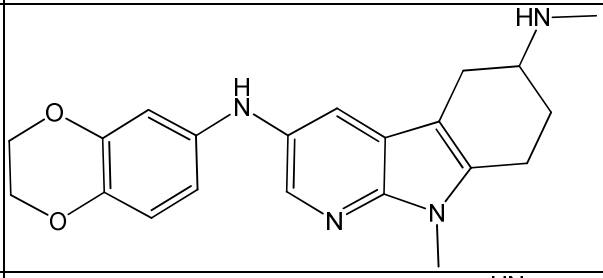
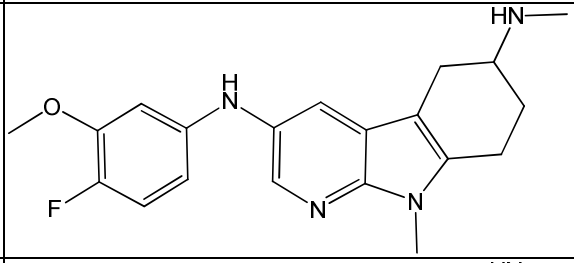
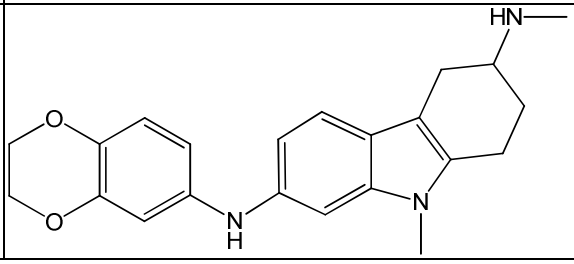
Exemplo		Inibição em 330 µM [%]
96		94,6 ± 1,6
97		83,8 ± 3,7
98		95,3 ± 0,1
99		94,4 ± 0,1
100		66,6 ± 1,3
101		70,2 ± 9,8
102		84,1 ± 1,5

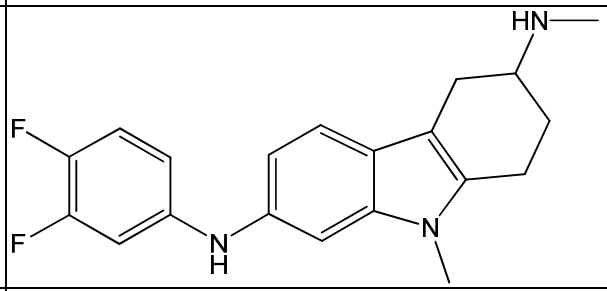
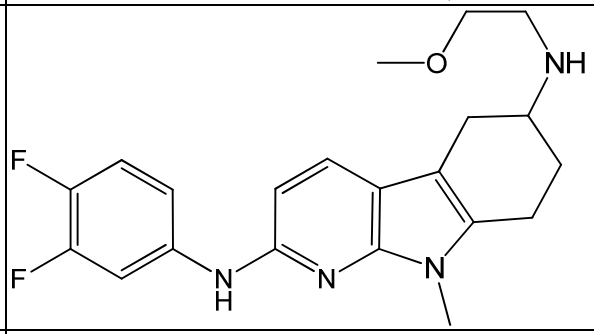
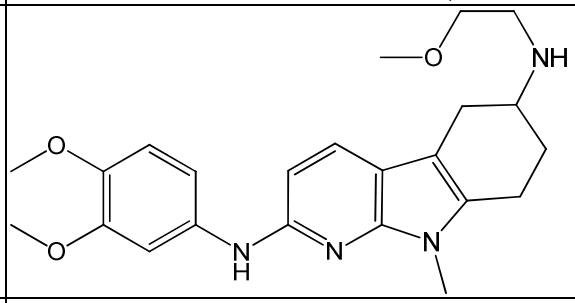
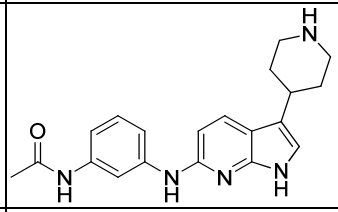
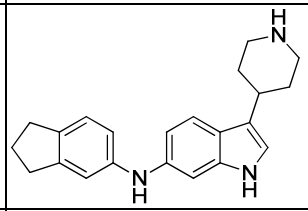
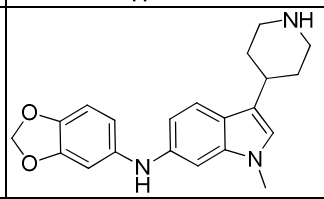
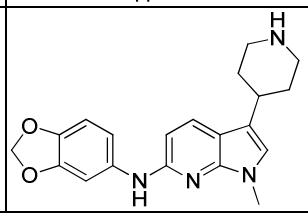
Exemplo		Inibição em 330 µM [%]
103		93,2 ± 3,7
104		89,3 ± 10,6
105		96,7 ± 0,7
106		86,4 ± 3,8
107		86,8 ± 1,9
108		98,9 ± 0,5
109		63,6 ± 2,0

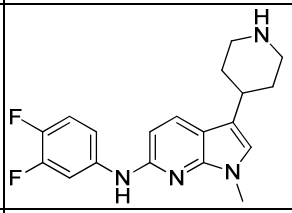
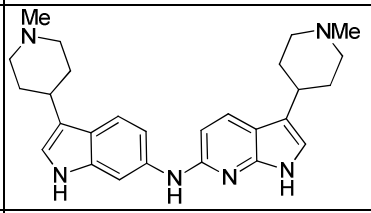
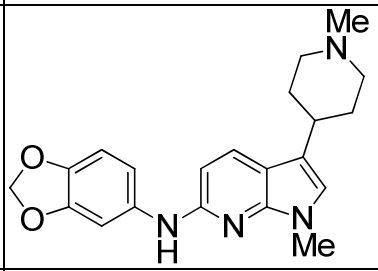
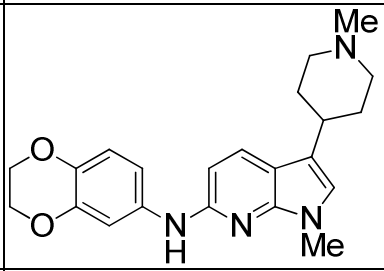
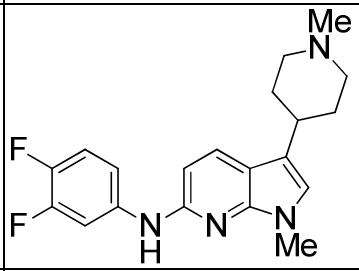
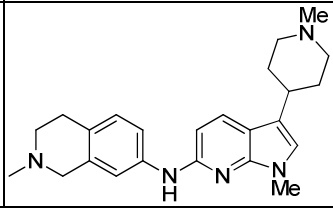
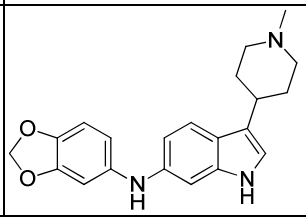
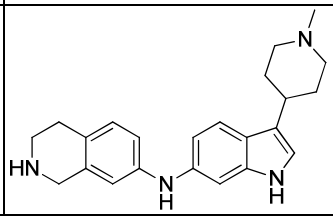
Exemplo		Inibição em 330 µM [%]
111		99,5 ± 0,1
112		91,3 ± 1,3
113		90,5 ± 0,5
114		82,2 ± 1,6
115		94,0 ± 0,8
116		89,0 ± 3,6
117		90,7 ± 7,9

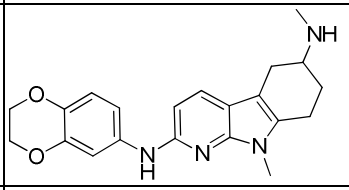
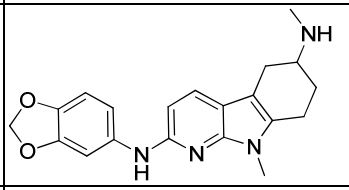
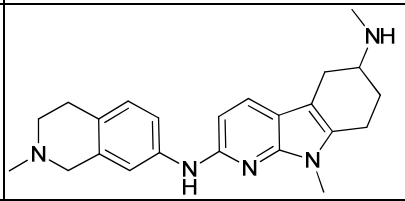
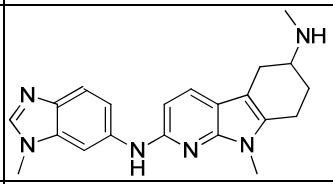
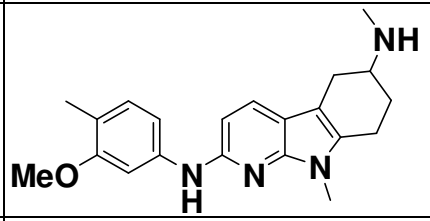
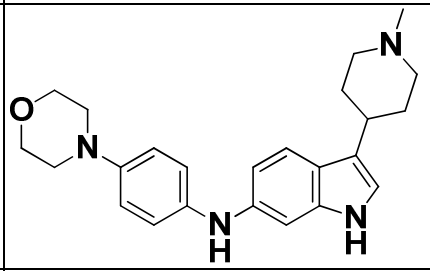
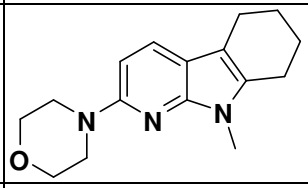
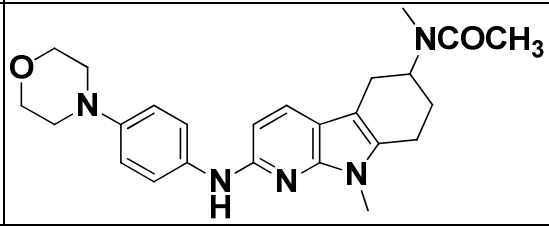
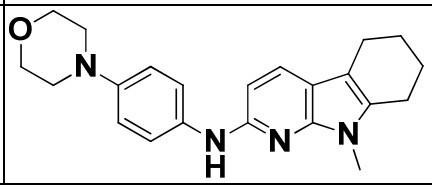
Exemplo		Inibição em 330 µM [%]
118		96,8 ± 0,9
119		99,2 ± 0,3
120		100,0 ± 0,0
121		91,0 ± 2,5
122		80,8 ± 2,9
123		93,0 ± 2,2
124		79,1 ± 3,8

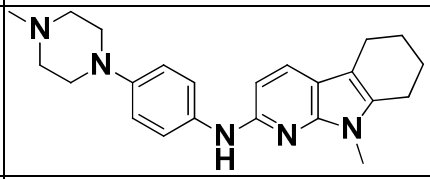
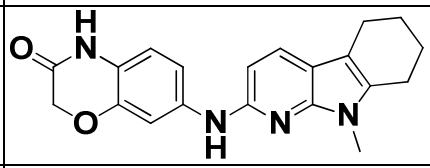
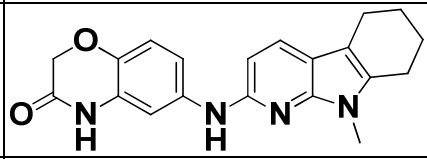
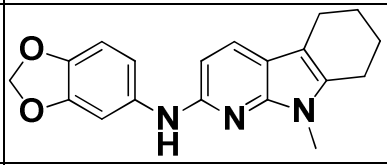
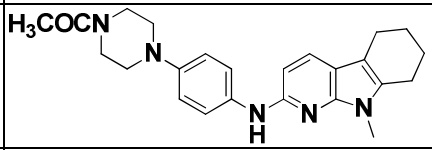
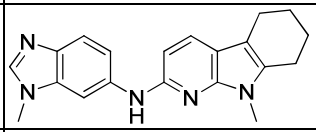
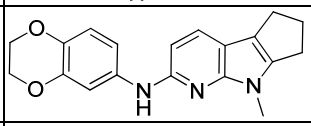
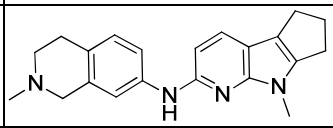
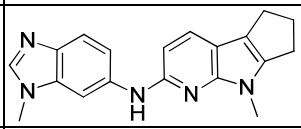
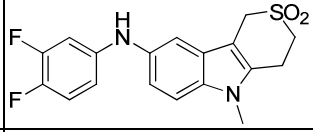
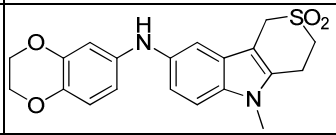
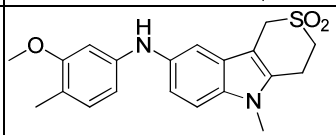
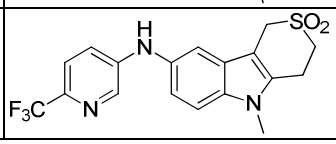
Exemplo		Inibição em 330 µM [%]
125		84,2 ± 5,8
126		82,2 ± 2,2
127		91,5 ± 2,5
128		88,6 ± 1,2
129		79,9 ± 0,6
130		91,6 ± 0,2
131		91,4 ± 0,2
132		99,4 ± 0,8

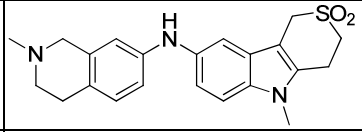
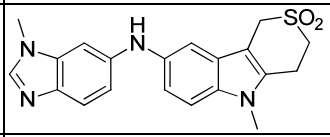
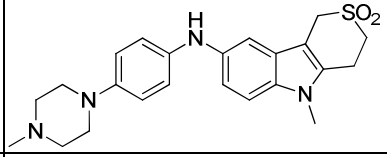
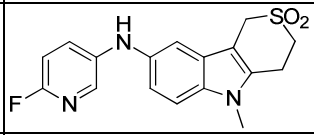
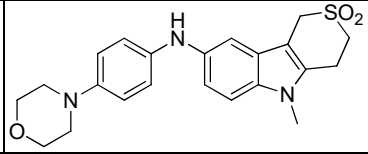
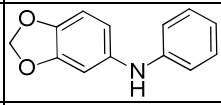
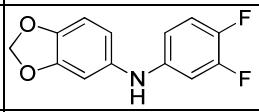
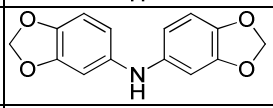
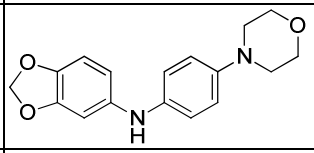
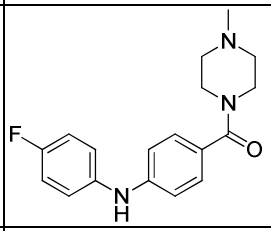
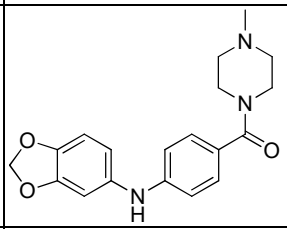
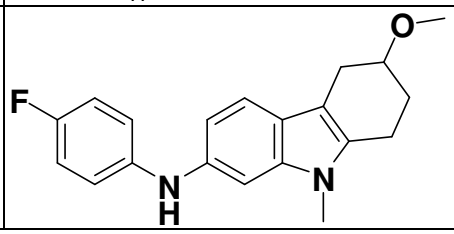
Exemplo		Inibição em 330 µM [%]
133		99,2 ± 0,3
134		67,3 ± 10,4
135		51,9 ± 5,5
136		88,0 ± 1,4
137		83,3 ± 3,3
138		69,3 ± 0,7
139		93,8 ± 1,6

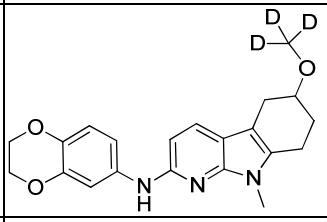
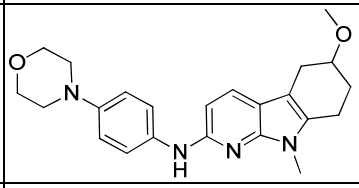
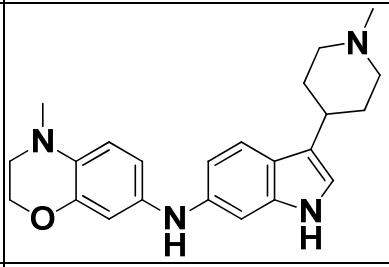
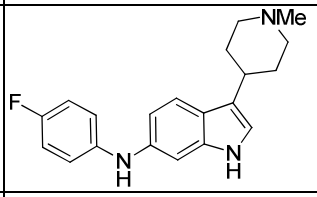
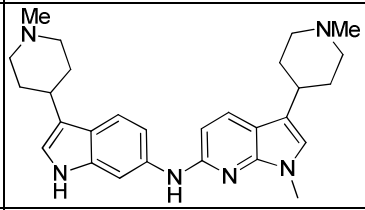
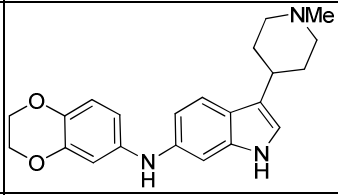
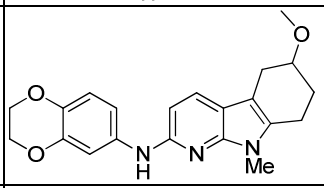
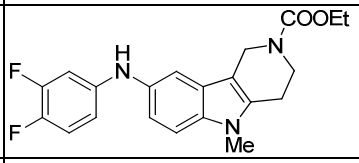
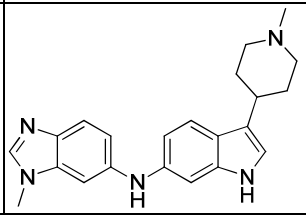
Exemplo		Inibição em 330 µM [%]
140		93,8 ± 0,6
141		87,5 ± 1,4
142		73,2 ± 6,2
143		64,8 ± 3,7
144		95,9 ± 1,3
145		88,3 ± 4,9
156		85,1 ± 0,8

Exemplo		Inibição em 330 µM [%]
147		87,8 ± 4,2
148		88,7 ± 2,2
149		84,4 ± 4,1
150		83,9 ± 1,5
151		88,5 ± 2,8
152		80,8 ± 3,6
153		91,3 ± 4,2
154		86,3 ± 2,6

Exemplo		Inibição em 330 µM [%]
156		97,4 ± 0,4
157		95,0 ± 1,5
158		87,8 ± 3,6
159		91,9 ± 1,6
160		96,3 ± 0,3
162		94,5 ± 3,1
163		32,7 ± 0,9
164		69,4 ± 2,7
165		78,1 ± 0,2

Exemplo		Inibição em 330 µM [%]
166		93,6 ± 2,2
167		88,9 ± 2,6
168		82,1 ± 7,0
169		92,4 ± 4,0
170		70,8 ± 2,3
172		68,3 ± 0,8
173		90,1 ± 2,3
174		87,2 ± 1,3
175		75,5 ± 7,8
176		41,5 ± 3,6
177		29,6 ± 6,2
178		35,4 ± 5,9
179		30,2 ± 0,9

Exemplo		Inibição em 330 µM [%]
180		50,2 ± 0,9
181		56,6 ± 4,3
182		66,1 ± 6,9
183		42,3 ± 3,1
184		41,3 ± 1,1
185		55,2 ± 6,0 Não incluído nas reivindicações
186		66,5 ± 2,4 Não incluído nas reivindicações
187		82,2 ± 6,0 Não incluído nas reivindicações
188		83,3 ± 6,0 Não incluído nas reivindicações
189		12,6 ± 5,5 Não incluído nas reivindicações
190		20,1 ± 4,6 Não incluído nas reivindicações
191		89,7 ± 1,4

Exemplo		Inibição em 330 µM [%]
192		93,8 ± 0,2
193		54,3 ± 3,4
194		106,1 ± 0,3
195		89,7 ± 2,4
196		80,0 ± 4,6
197		87,7 ± 10,3
198		92,1 ± 0,3
199		68,6 ± 0,5
200		67,4 ± 3,4

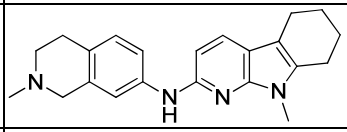
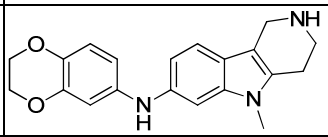
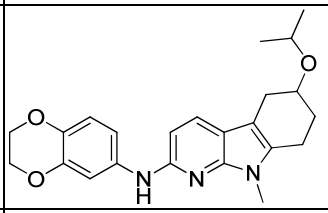
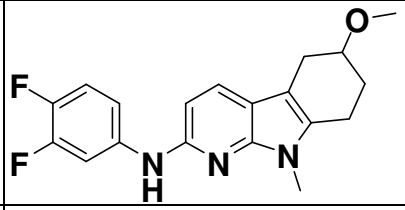
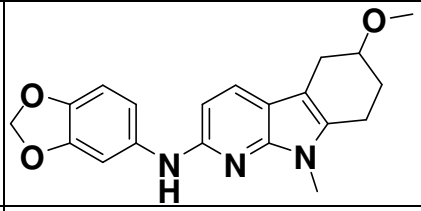
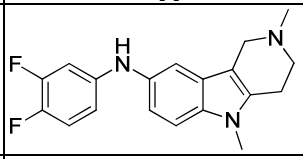
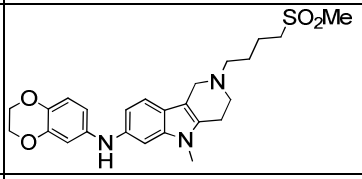
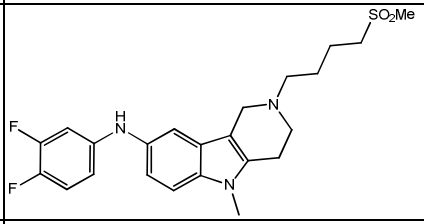
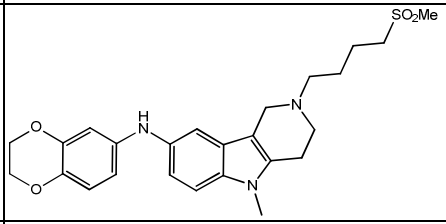
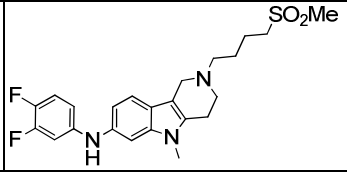
Exemplo		Inibição em 330 µM [%]
201		93,3 ± 0,1
202		86,1 ± 1,6
203		93,4 ± 3,5
204		93,5 ± 0,4
205		91,7 ± 0,1
206		94,5 ± 0,7
207		75,6 ± 13,4
208		85,0 ± 3,3
209		66,2 ± 6,5
210		43,2 ± 12,9

Tabela 10:

[00701] Inibição de agregação Aβ1-42 de fibras Aβ1-42 realizadas pelas moléculas. Os resultados são expressados como meio +/- desvio padrão de dois experimentos independentes.

[00702] Inibição de agregação Aβ1-42 de fibras Aβ1-42 realizadas não devem ser determinadas para os exemplos 5 e 7 devido a autofluorescência muito forte.

Exemplo 211: Efeito de ACI-636 na formação de placa de camundongos transgênicos hAPPSL

[00703] O objetivo deste estudo foi a avaliação das propriedades de ACI636 com respeito a inibição da formação de placa e desagregação de placas existentes.

211.1 Métodos

[00704] Os camundongos transgênicos (Tg) super expressam a proteína amiloide humana (hAPP) são modelos adequados para estudar a influência de medicamentos na produção amiloide, sequestro e deposição. Para o estudo, os camundongos super expressam os 751 aminoácidos formam de hAPP com mutações London (V717I) e Swedish (KM670/671NL) sob o controle do promotor Thy-1 de murino (camundongos hAPPSL) foram usados. Os camundongos hAPPSL mostrados um aumento dependente da idade dos peptídeos β-amiloide (Aβ) e desenvolve as placas consiste de deposições de amiloide na idade precoce (partida a 4 - 6 meses). A gravidade da patologia cerebral correlaciona com o aumento da idade e déficits comportamentais. Partida a 13 a 14 meses de idade, camundongos hAPPSL Tg fêmeas foram tratadas um vez diariamente pela gavagem com 10 mg/kg de ACI-636 como descrito na seguinte tabela:

Grupo	Cepa de camundongo	n	Genótipo	T.I	Via de aplicação	Período de tratamento	Idade no início	Amostragem do tecido
A	camundongos hAPPSL Tg	10	Tg	PBS	[00705] ma vez diariamente 10mg/kg/dia p.o.	14 dias	13 a 14 meses	Sangue (plasma), cérebro
B		10	Tg	ACI636		14 dias		Plasma (plasma), cérebro

[00706] No final do período de tratamento, animais foram sacrificados e sangue (plasma) e cérebros foram coletados. Os efeitos de ACI-636 nos níveis Aβ (Aβ38, Aβ40, Aβ42) em quatro frações homogeneizadas de cérebro diferentes (TBS, Triton X-100, SDS e FA) foram medidos com um Aβ-kit de Mesoscale Discovery. Além disso, as deposições de amiloide foram determinadas imuno-histoquimicamente no cérebro de amostras detectado pelo anticorpo 6E10. Níveis Aβ foram avaliados em comparação em um peptídeo padrão como pg/mg peso cerebral úmido.

211.2 Resultados

[00707] Os animais total que recebem ACI-636 por 14 dias mostrou uma tendência em direção aos níveis Aβ solúveis aumentados (TBS e frações Triton X-100) mas os níveis Aβ insolúveis diminuídos (SDS e frações FA) comparados aos Animais tratados por PBS. O efeito de tratamentos dos animais com ACI-636 como comparado ao veículo (PBS) é referido como "tratamento induz a diferença". A quantificação de cortical (a e b) e hipocampal (c e d) 6E10 imunofluorescência é mostrada na Figura 1. O efeito do tratamento aos camundongos fêmeas tratados por 14 dias afeta o número e área total de placas (nota-se: tamanho de objeto mínimo > 150 μm^2). Abreviações: Veículo (A); ACI-636 10 mg/kg/dia (B).

[00708] Comparado ao veículo, tratamento com carga de placa consistentemente reduzido ACI636 nos camundongos Tg fêmeas após 14 dias de tratamento.

211.3 Conclusões

[00709] Os animais que recebem ACI636 por 14 dias mostrou uma tendência em direção aos níveis Aβ solúveis aumentados (TBS e frações Triton X-100) mas os níveis Aβ insolúveis diminuídos (SDS e frações FA) comparados aos animais tratados por veículo. ACI636 seletivamente a carga amiloide reduzida nos camundongos transgênicos hAPP751SL fêmeas, se administrado por 14 dias, tanto na carga da placa extracelular quanto a carga

amiloide total, incluindo amiloide intracelular. O efeito foi mais pronunciado no córtex do que no hipocampus.

Exemplo 212: Efeito de ACI-636 no comportamento dos camundongos transgênicos APPV171I

[00710] O objetivo deste estudo foi para determinar a eficácia de ACI-636 em um modelo de camundongo da doença de Alzheimer. A influência de tratamento na capacidade de memória foi avaliada pelo teste de reconhecimento do espaço (SRT)

212.1 Métodos

212.1.1 Teste de reconhecimento do espaço (SRT)

[00711] O teste de reconhecimento do objetivo novo (ORT) é um teste *in vivo* para a investigação dos efeitos de uma substância do teste na memória dos roedores (camundongos, ratos). Este teste foi introduzido para medir a memória não espacial em roedores por sua capacidade de reconhecer um novo objetivo é um ambiente familiar de outra maneira (Ennaceur, A. and Delacour, J. *Behav. Brain Res*. 1988, *31*, 47-59). O teste dá a informação em termo curto ou termo longo da memória, um efeito amnésico ou promnésico de uma substância de teste e comportamento explorador, que é relacionado a atenção. Na fase de aprendizagem do teste, o animal é confrontado com dois objetos idênticos, colocados em um campo aberto, a fim de criar familiarizado com os objetos. Na fase de retenção (memória), o animal é exposto a dois objetos dissimilares colocados no campo aberto: um objeto familiar, usado na fase de aprendizagem e um novo objeto. Na fase de retenção, o tempo gasto explorando cada um dos objetos é medido. A exploração de um objeto é definido como um tempo gasto com a cabeça orientada na direção e dentro de 2 centímetros do objeto. Os animais não amnésicos gastarão mais tempo explorando o novo objeto do que um familiar. A fim de aumentar o desafio para os animais o teste ORT foi modificado para incluir um componente de memória espacial (teste de reconhecimento de espaço (SRT)) usando dois

objetos idênticos. No ajuste SRT um objeto permanece na fase de retenção no mesmo lugar como antes na fase de aprendizagem enquanto o outro objeto é colocado em uma posição diferente. Um total de 24 camundongos transgênicos fêmeas APPV171I (10 meses de idade) foram tratados pela gavagem uma vez ao dia (12 camundongos tratado com ACI-636; 10 mg/kg)) e com PBS (12 camundongos tratados). O teste SRT foi realizado após 21 dias de tratamento em um labirinto de polipropileno cinza (circular campo aberto, diâmetro 40 cm, altura 32,4 cm) usando dois objetos diferentes (1 cubo de lego (2,9 cm x 5,8 cm) e um frasco de vidro preto (5,3 cm x 5,3 cm)). O experimento foi indicado como seguinte:

Dia 1:

Habituação ao mecanismo (10 minutos) para cada animal sem objeto.

Dia 2:

sessão de aprendizagem: dois objetos idênticos (cubo de lego ou frasco de vidro preto) foram apresentados (10 minutos) em um lado do labirinto.

teste de retenção (3 horas pós aprendizagem): um dos objetos idênticos foi movido pelo lado oposto do labirinto e foi apresentado (10 minutos).

212.2 Resultados

[00712] Nas Figuras 2A e 2B, os camundongos transgênicos APPV171I que foram tratados com PBS e ACI-636 foram analisados. A análise estatística do índice de reconhecimento (RI) para a duração e frequência (Figuras 2A e 2B) usando uma análise de teste t em forma de pares mostrou uma diferença significante entre os camundongos transgênicos APPV171I que foram tratados com PBS e ACI-636 ($p < 0,05$).

212.3 Conclusões

[00713] No teste de reconhecimento do espaço (SRT), os camundongos

transgênicos APPV171I tratados com ACI-636 gasto mais tempo que explora o objeto móvel do que o objeto familiar comparado aos camundongos transgênicos APPV171I tratados com veículo (PBS) demonstrando um efeito de ACI-636 na retenção da memória de termo curto com o teste de reconhecimento de espaço.

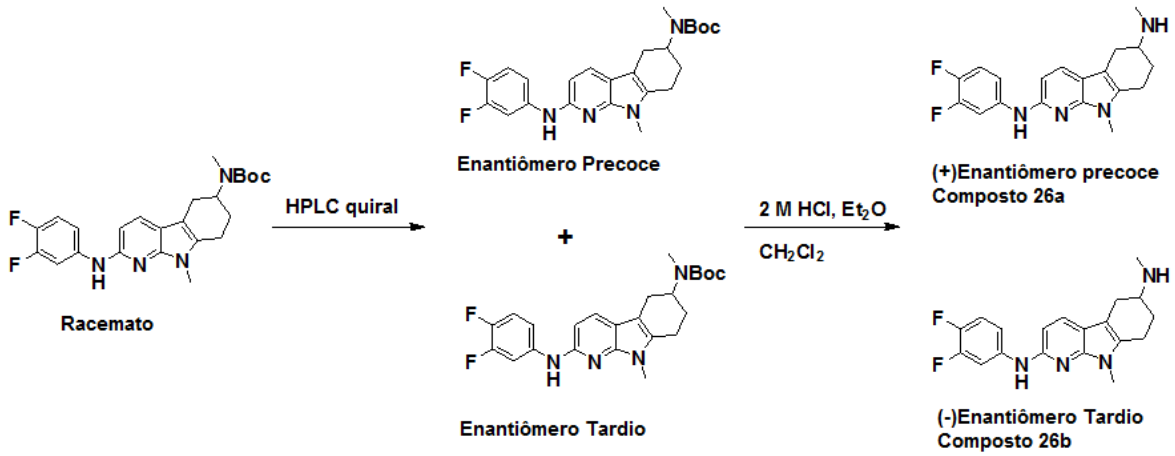
Exemplo 213: Preparação de composto 213a e 213b (enantiômeros do composto 26): separação quiral

213.1 Objetivo e projeto do estudo

[00714] O objetivo deste estudo foi para separar e caracterizar os dois enantiômeros do composto 26.

213.2 Métodos

[00715] Separação do precursor protegido por Boc do composto 26 (N^2-(3,4-difluorofenil)-$N^{6,9}$-dimetil-6,7,8,9-tetraidro-5H-pirido[2,3-b]indol-2,6-diamina cloreto de hidrogênio; racemato) por HPLC usando uma fase quiral



[00716] Os enantiômeros do precursor protegido por Boc do composto 26 (0,110 g, racemato) foram separados. Um total de 0,040 g do enantiômero precoce e 0,033 g do enantiômero tardio foi obtido. Cada enantiômero contém < 1 % de outro enantiômero como julgado pelo HPLC quiral.

Condições de HPLC quiral

Chiralpak IA, 4,6 x 250 mm, 5 µm

Fase móvel: n-heptano/iso-propanol (95:5)

Taxa de fluxo: 1 mL/min

Comprimento de onda: 254 nm

[00717] A Figura 3 mostra a separação de precursor protegido por Boc do composto 26 pelo HPLC quiral

R_t (enantiômero precoce): 22,7 Min

R_t (enantiômero tardio): 31,6 Min

[00718] A Figura 4 mostra o enantiômero precoce após separação, enquanto a Figura 5 mostra o enantiômero tardio após separação.

213.3 Preparação de compostos finais

[00719] Todos os reagentes dos solventes foram obtidos de fontes comerciais e usados sem purificação adicional. O espectro de próton (^{1}H) foram registrados em um espectrômetro 400 M Hz RMN nos solventes deuterados. O espectro de massa (MS) foi registrado em um espectrômetro Finnigan MAT TSQ 7000. A rotação óptica dos enantiômeros foi registrado em metanol em um polarímetro JASCO a 25°C usando um comprimento de onda de 589 nm.

213.3.1 Preparação do composto 213a

[00720] O enantiômero precoce após a separação de HPLC (0,039 g, 0,088 mmol) foi dissolvido em diclorometano (1,2 mL) e tratado com a solução de 2 M de cloreto de hidrogênio (1,2 mL) em éter dietílico. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e o precipitado foi coletado pela filtração. Os sólidos foram lavados com éter dietílico (5 mL) e secados sob pressão reduzida para produzir o composto do título como um sólido branco (0,029 g, 88 %).

[00721] ^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-d_6/D_2O): δ = 1,90-2,02 (m, 1H), 2,27-2,36 (m, 1H), 2,65-2,73 (m, 4H), 2,75-2,94 (m, 2H), 3,10-3,18 (m, 1H), 3,42-3,48 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 6,60 (d, 1H), 7,25-7,33 (m,1H), 7,36-7,42 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,14-8,20 (m, 1H)

MS (ESI); m/z = 343,70 (MH^+)

$[\alpha]^{25 =}$ + 45,4° (c 0,066, MeOH)

213.3.2 Preparação do composto 213b

[00722] O enantiômero tardio após a separação de HPLC (0,022 g, 0,05 mmol) foi dissolvido em diclorometano (1 mL) e tratado com a solução de 2 M do cloreto de hidrogênio (1 mL) em éter dietílico. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e o precipitado foi coletado pela filtração. Os sólidos foram lavados com éter dietílico (5 mL) e secados sob pressão reduzida para produzir o composto do título como um sólido branco (0,013 g, 71 %).

[00723] ^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-d_6/D_2O): δ = 1,90-1,98 (m, 1H), 2,26-2,33 (m, 1H), 2,62-2,72 (m, 4H), 2,77-2,93 (m, 2H), 3,10-3,16 (m, 1H), 3,40-3,47 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 6,58 (d, 1H), 7,25-7,33 (m, 1H), 7,36-7,41 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,11-8,18 (m, 1H)

MS (ESI); m/z = 343,68 (MH^+)

$[\alpha]^{25 =}$ - 37,5° (c 0,064, MeOH)

213.4 Conclusões

[00724] O precursor protegido por Boc racêmico do composto 26 foi bem sucedido separado em seus dois enantiômeros. A clivagem do grupo de proteção dos enantiômeros de eluição precoce produzindo (+)-composto enantiômero 213a, enquanto o enantiômero de eluição tardia produziu (-)-composto enantiômero 213b.

Exemplo preparativo 336: Preparação de enantiômeros simples de terc-butil-(2-bromo-9-metil-6,7,8,9-tetraidro-5H-pirido[2,3-b]indol-6-il)metil)carbamato pela separação de diastereoisômeros

336.1 Objetivo e projeto do estudo

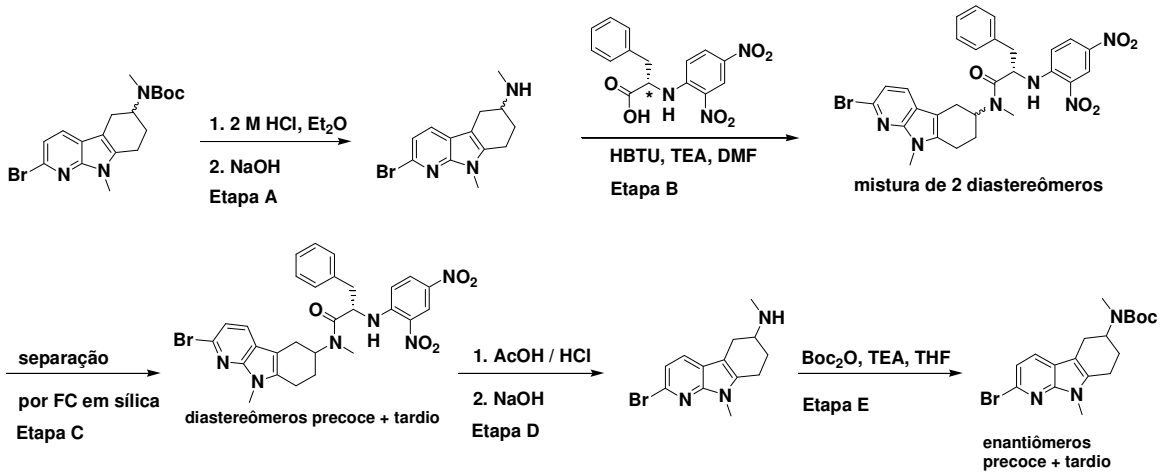
[00725] O objetivo deste estudo foi desenvolver um método para a preparação de enantiômeros simples de terc-butil-(2-bromo-9-metil-6,7,8,9-tetraidro-5H-pirido[2,3-b]indol-6-il)metil)carbamato por intermédio da separação de diastereoisômeros.

342.2 Métodos

336.2.1 Princípio da separação de enantiômeros

[00726] O composto racêmico foi reagido com um reagente L opcionalmente ativo (derivado de aminoácido) para produzir uma mistura de diastereoisômeros (RL e SL) que foi separado pela cromatografia. O reagente quiral foi subsequentemente removido pelo tratamento ácido para gerar o bloco de construção enantiomericamente enriquecido.

[00727] Esquema de síntese para a preparação de (terc-butil-(2-bromo-9-metil-6,7,8,9-tetraidro-5H-pirido[2,3-b]indol-6-il)-metil)carbamato enantiomericamente enriquecido



[00728] Preparação do ácido (S)-2-((2,4-dinitrofenil)amino)-3-fenilpropanóico quiral auxiliar

[00729] A uma mistura de L-fenilalanina (8,88 g, 53,7 mmol) e 1-fluoro-2,4-dinitrobenzeno (3,24 ml, 26,9 mmol) foi adicionado trietilamina (7,86 ml, 56,4 mmol). A mistura resultante foi aquecida usando um iniciador de micro-ondas Biotage a 100°C por 4 minutos. O sólido foi diluído com MeOH e a pasta foi gotejada em água destilada. O diclorometano foi adicionado em uma pasta e a fase orgânica foi separada. A fase orgânica ainda foi extraída com solução de cloreto de hidrogênio de 1,2 M e salmoura. A fase orgânica foi secada em Na_2SO_4, filtrada e os solventes foram evaporados. O resíduo foi diluído com diclorometano e a pasta foi filtrada. O precipitado foi então lavado com uma quantidade menor de diclorometano. Os filtrados

combinados foram evaporados e o resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante usando um gradiente de diclorometano/metanol (0 % a 5 %) para produzir o composto do título.

[00730] MS ESI MeOH (Neg): 329,96 (M-H) / 375,99 (M+FA-H) / 661,13 (2M-H) / 992,32 (3M-H)

Etapa A

[00731] A uma solução de terc-butil-(2-bromo-9-metil-6,7,8,9-tetraidro-5*H*-pirido[2,3-b]indol-6-il)metil)carbamato racêmico (0,9 g, 2,28 mmol) em 20 ml de diclorometano, 11,34 ml (22,8 mmol) de uma solução de 2 M de cloreto de hidrogênio em éter dietílico foram adicionados e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 12 horas. Após diluição com diclorometano, a solução foi basificada com solução de hidróxido de sódio aquoso até o pH 13-14. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (4 x 100 mL). A fase orgânica combinada foi secada em Na_2SO_4, filtrada e o solvente foi removido para produzir o composto do título como um óleo castanho.

Etapa B

[00732] O composto bruto do título da etapa A acima (2,28 mmol) foi dissolvido em *N*,*N*'-dimetilformamida (14 mL). O ácido (S)-2-((2,4-Dinitrofenil)amino)-3-fenilpropanóico (0,944 g, 2,85 mmol) foi adicionado, seguido por HBTU (1,08 g, 2,85 mmol) e trietil amina (0,68 mL, 5,01 mmol). A solução foi agitada em temperatura ambiente por 12 horas. A mistura de reação foi diluída com diclorometano (500 mL) e lavada com água (100 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (4 x 100 mL). A fase orgânica combinada foi secada em Na_2SO_4, filtrada e o solvente foi removido para produzir o produto bruto como um sólido laranja.

Etapa C

[00733] Separação de diastereoisômero pela cromatografia cintilante em sílica

[00734] A mistura de diastereoisômeros da etapa B acima foi separada usando um sistema de cromatografia cintilante Biotage Isolera One para produzir 0,64 g de diastereoisômero precoce e 0,7 g de diastereoisômero tardio.

[00735] As seguintes condições foram usadas:

Carregamento de cartucho: 250 mg - 500 mg da mistura aplicada a 100 g do cartucho HP-Sil SNAP

Gradiente de solvente: EtOAc / n-Heptano : 30-50 %

A separação cromatográfica da mistura de diasterômeros foi conduzida em gel de sílica (Taxa de fluxo: 50 ml/min) usando um gradiente de acetato de etila / n-heptano (30/70→60/40).

[00736] Os dados de ^{1}H-RMN do diastereoisômero precoce (apenas região aromática, impurezas presentes na região 7,1-7,3 ppm) é apresentada na Figura 11.

[00737] ^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-d_6): □ = 7,07 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,71-7,76 (dd, 2H), 8,21-8,25 (m, 2H), 8,87-8,88 (m, 1H), 9,25-9,33 (dd, 2H).

[00738] Os dados de ^{1}H-RMN de diastereoisômero tardio (apenas região aromática, impurezas presentes na região 7,1-7,3 ppm) é apresentada na Figura 12.

[00739] ^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-d_6): □ = 7,17 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,14 (dd, 1H), 8,23 (dd, 1H), 8,87 (dd, 1H), 9,32 (t, 2H).

Etapa D

[00740] O diastereoisômero tardio (0,7 g, 1,15 mmol) da etapa C acima foi dissolvido em 18 mL do ácido acético glacial e então 18 mL de ácido clorídrico concentrado (36-38 %) foram adicionados. A mistura foi aquecida a 120°C em um banho de areia por 5 dias. A mistura de reação foi esfriada em temperatura ambiente e então diluída com 400 mL de diclorometano e

basificada com solução de hidróxido de sódio aquoso 1 M até o pH 13-14. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (4 x 100 mL). A fase orgânica combinada foi secada em Na_2SO_4, filtrada e o solvente foi removido para produzir o produto bruto como um óleo castanho.

Etapa E

[00741] O composto bruto da etapa D acima (1,15 mmol) foi dissolvido em tetraidrofurano (16 mL) e tratado com trietilamina (0,176 mL) e dicarbonato de di-terc-butila (0,95 g, 12,4 mmol). A mistura foi em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado usando o sistema de purificação Biotage (EtOAc/n-heptano: 10-40 %) para produzir o Bloco de construção tricíclico protegido por Boc derivado do diastereoisômero tardio como um sólido branco (0,22 g, 24 % para 4 etapas).

[00742] ^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-d_6): □ = 1,41 (s, 9H), 1,91-2,06 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,96-2,83 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 4,25 (br-m, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,78 (d, 1H).

[00743] O diastereoisômero precoce foi tratado como descrito acima (Etapa D e Etapa E) para produzir o bloco de construção tricíclico de enantiômero correspondente.

[00744] ^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-d_6): δ = 1,41 (s, 9H), 1,91-2,06 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,96-2,83 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 4,25 (br-m, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,78 (d, 1H).

[00745] Exemplo preparativo 337: Preparação de enantiômeros simples de terc-butil-(2-bromo-9-metil-6,7,8,9-tetraidro-5H-pirido[2,3-b]indol-6-il)metil)carbamato pela separação de sais diastereoméricos

337.1 Objetivo e projeto do estudo

[00746] O objetivo deste estudo foi para desenvolver um método para a separação de terc-butil-(2-bromo-9-metil-6,7,8,9-tetraidro-5H-pirido[2,3-b]indol-6-il)metil)carbamato racêmico por intermédio dos sais

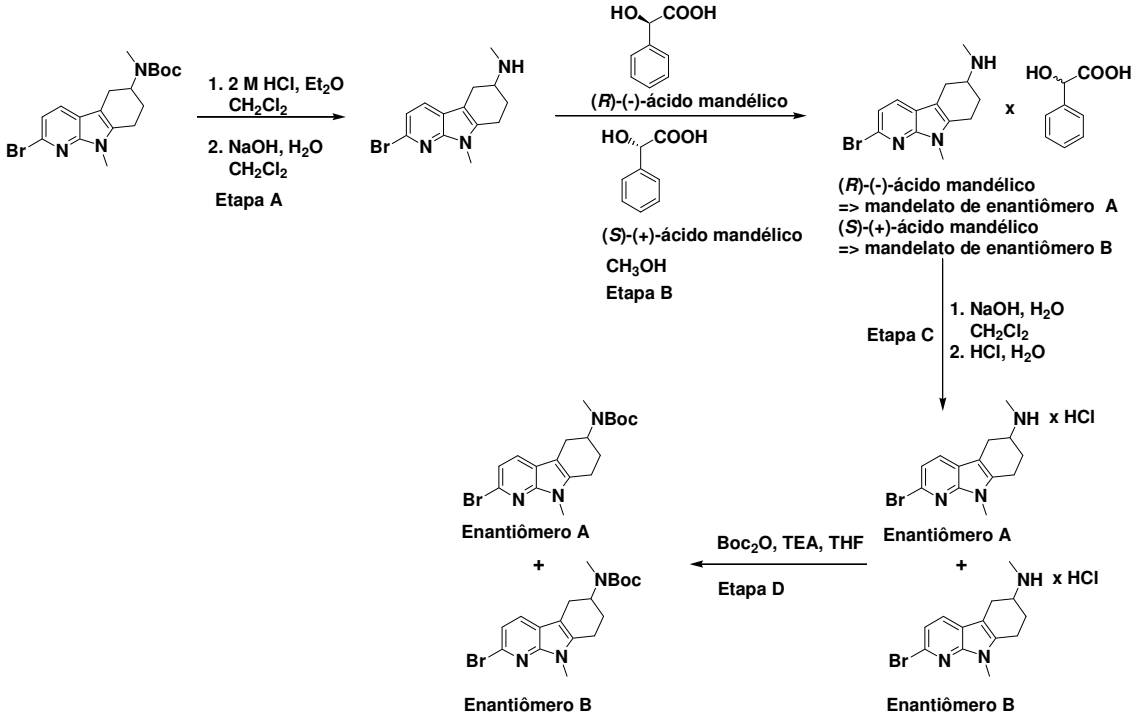
diastereoméricos.

337.2 Métodos

337.2.1 Princípio da separação de enantiômeros

[00747] O composto racêmico como base livre foi reagido com um ácido opticamente ativo para produzir uma mistura de sais diastereoméricos ($R^+L_1^-$ + $S^+L_1^-$). A cristalização de sais diasteroméricos com um solvente adequado e remoção do auxiliar quiral produziu os enantiômeros individuais.

[00748] Esquema de síntese para a preparação dos enantiômeros individuais de terc-butil-(2-bromo-9-metil-6,7,8,9-tetraidro-5H-pirido[2,3-b]indol-6-il)metil)carbamato



Etapa A

[00749] Uma solução de terc-butil-(2-bromo-9-metil-6,7,8,9-tetraidro-5*H*-pirido[2,3-*b*]indol-6-il)metil)carbamato racêmico (12,48 g, 31,87 mmol) em 300 ml de diclorometano foi esfriada a 0°C. Então 150 ml (300 mmol) de uma solução da solução de 2 M de cloreto de hidrogênio em éter dietílico foi adicionado a 0°C. Após a adição ser finalizada, o banho de gelo foi removido e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. O precipitado foi coletado pela filtração, lavado com éter dietílico (100 mL) e

secado em ar para produzir o sal de di-clorídrico como um sólido branco (11,5 g, quant.). A um frasco de 250 mL equipado com um agitador magnético contendo o sal de di-clorídrico (3,65 g, 10 mmol) como uma suspensão em água (37 mL) foi adicionado uma solução aquosa de hidróxido de sódio (1,27 g, 32 mmol de NaOH em 22 mL de água) (tempo de adição de 1 minuto). Então o frasco contendo a solução de hidróxido de sódio foi enxaguado com água adicional (2 x 3 mL). A suspensão branca resultante foi agitada vigorosamente por 5 minutos antes da adição de diclorometano (65 mL). A mistura resultante foi agitada vigorosamente por 5 minutos. A fase orgânica foi recuperada e a fase aquosa foi extraída com 3 x 65 mL de diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram secadas em $MgSO_4$ e evaporadas sob vácuo em temperatura ambiente por secura para produzir 2,63 g (90 %) do composto do título como um sólido amarelo.

[00750] Separação de enantiômero por intermédio dos sais diastereoméricos:

Etapa B (Reação com ácido (*S*)-(+)-mandélico para obter enantiômero B, R_t = 26,1 Min)

[00751] A um frasco de 250 mL equipado com um agitador magnético contendo o composto do título da etapa A acima (5,46 g, 18,6 mmol) dissolvido em metanol (30 mL) a 35°C, foi adicionado ao ácido (*S*)-(+)-mandélico (1,35 g, 8,9 mmol) dissolvido em metanol (50 mL). A mistura resultante foi agitada a 35°C (temperatura interna) por 24 horas e então filtrado através de um funil de vidro sinterizado. As substâncias líquidas principais foram separadas e o sólido branco resultante foi lavado com metanol em temperatura ambiente (3 x 20 mL). O sal foi secado sob vácuo para produzir 2,55 g (31 %) do composto do título (enantiômero B e ácido (*S*)-(+)-mandélico, HPLC 97 % ee) como um sólido branco. As substâncias líquidas principais foram evaporadas por secura antes da adição de 0,5 M solução de hidróxido de sódio aquoso (20 mL). A solução aquosa foi extraída

com diclorometano (3 x 10 mL), as fases orgânicas combinadas foram secadas em $MgSO_4$ e evaporadas sob vácuo em temperatura ambiente para produzir uma pasta amarelo-marrom correspondente a uma mistura 7:3 (enantiômero A: enantiômero B) dos enantiômeros (3,24 g, 59 %). (Reação das substâncias líquidas principais com ácido (*R*)-(-)-mandélico para obter enantiômero A, R_t = 24,3 Min)

[00752] Em um frasco de 100 mL equipado com um agitador magnético contendo uma solução da mistura 7:3 (enantiômero A: enantiômero B) dos enantiômeros (3,24 g, 11 mmol) em metanol (30 mL) a 35°C foi adicionado ácido (*R*)-(-)-mandélico (1,09 g, 7,2 mmol) dissolvido em metanol (35 mL). A mistura resultante foi agitada em uma temperatura interna de 35°C por 24 horas. O sólido cristalizado foi filtrado através de um funil de vidro sinterizado, lavado com metanol em temperatura ambiente (3 x 16 mL) e secado sob vácuo para produzir 3,08 g (63 %) do composto do título (enantiômero A e ácido (*R*)-(-)-mandélico, HPLC 97 % ee) como um sólido branco.

Etapa C

[00753] Formação de dicloridreto de enantiômero A à partir do mandelato correspondente

[00754] A um frasco de 250 mL equipado com um agitador magnético contendo o sal de mandelato de enantiômero A (3,08 g, 6,9 mmol) foi adicionado 1 M de solução de hidróxido de sódio (30 mL) e diclorometano (60 mL). Após 5 minutos de agitação vigorosa, a fase orgânica foi recuperada e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 60 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (30 mL), secadas em $MgSO_4$ e evaporadas por secura em temperatura ambiente. A pasta amarelo-marrom resultante foi dissolvido em 1 M de solução de cloreto de hidrogênio aquosa (50 mL) e o solvente foi evaporado por secura para produzir um sólido branco. Quando este sólido foi secado sob vácuo alto a 25°C até o peso

constante, fundido e re-cristalizado para produzir o composto do título como um sólido amarelo (1,97 g, 78 %, HPLC 97,8 % ee).

[00755] Formação de dicloridreto do enantiômero B a partir do mandelato correspondente

[00756] Em um frasco de 100 mL equipado com um agitador magnético contendo o sal de mandelato de enantiômero B (2,1 g, 4,7 mmol) foi adicionado 1 M de solução de hidróxido de sódio (20 mL) e diclorometano (40 mL). Após 5 minutos de agitação vigorosa, a fase orgânica foi recuperada e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 40 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL), secadas em $MgSO_4$ e evaporadas por secura em temperatura ambiente. A pasta amarelo-marrom resultante foi dissolvida em 1 M de solução de cloreto de hidrogênio aquosa (30 mL) e o solvente foi evaporado por secura para produzir a sólido branco. Quando este sólido foi secado sob vácuo alto a 25°C até o peso constante, fundido e re-cristalizado para produzir o composto do título como um sólido amarelo (1,57 g, 91 %, HPLC 97,7 % ee).

[00757] Condições de HPLC quiral:

Amostra: 2 mg eq. base/mL em n-heptano/(etanol-0,2 % DEA) (90:10)

coluna: Chiracel AD-H

Solvente: n-heptano/(etanol-0,2 % DEA) (90:10)

Volume de injeção: 5 µL

Figura 6 mostra a mistura racêmica (sais do ácido diclorídrico) antes da cristalização

R_t (enantiômero de eluição precoce A): 24,3 Min

R_t (enantiômero de eluição tardia B): 26,1 Min

Figura 7 mostra o enantiômero de eluição precoce A (sal do ácido diclorídrico) após cristalização

Figura 8 mostra o enantiômero de eluição tardia B (sal do

ácido diclorídrico) após cristalização

Etapa D

Proteção Boc de enantiômero de eluição precoce A

[00758] Diicloridreto de 2-Bromo-*N*^{6},9-dimetil-6,7,8,9-tetraidro-5*H*-pirido[2,3-*b*]indol-6-amina (0,94 g 2,56 mmol; enantiômero A) foi dissolvido em tetraidrofurano (50 mL) e tratado com trietilamina (1,95 mL, 13,9 mmol) e dicarbonato de di-terc-butila (1,8 g, 8,55 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado usando um sistema de purificação Biotage Isolera One utilizando um gradiente de acetato de etila/n-heptano (5/95 a 30/70) para produzir o composto do título (enantiômero A) como um sólido branco (0,969 g, 96 %).

[00759] ^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-d_6): δ = 1,41 (s, 9H), 1,91-2,06 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,96-2,83 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 4,25 (br-m, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,78 (d, 1H).

[00760] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,60 (s, 9H), 2,10-2,23 (m, 2H), 2,82-3,01 (m, 7H), 3,81 (s, 3H), 4,38-4,64 (br-m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,67 (d, 1H).

Proteção Boc de enantiômero de eluição tardia B

[00761] O enantiômero de eluição tardia B foi tratado como descrito acima (Etapa C e Etapa D) para produzir o Bloco de construção tricíclico protegido por Boc correspondente.

[00762] ^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-d_6): δ = 1,41 (s, 9H), 1,91-2,06 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,96-2,83 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 4,25 (br-m, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,78 (d, 1H).

337.3 Conclusões

[00763] Os blocos de construção enantiomericamente puros foram preparados por intermédio da separação da mistura racêmica por intermédio da cristalização de sais diastereoméricos. A pureza dos blocos de construção enantiomérico individual foi de 97,8 % ee por enantiômero A e 97,7 % ee por

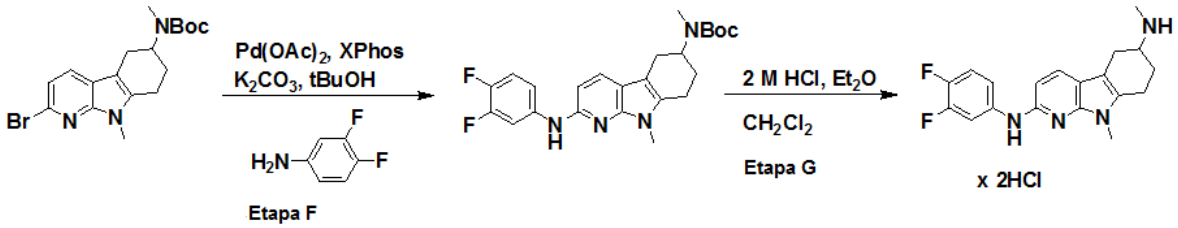
enantiômero B.

Exemplo 214: Preparação dos compostos 214a e 214b (enantiômeros do composto 26) usando o composto do título do exemplo preparativo 336 (separação de diastereoisômero)

214.1 Objetivo e projeto do estudo

[00764] O objetivo deste estudo foi sintetizar os compostos 214a e 214b, os dois enantiômeros do composto 26 usando blocos de construção enantiomericamente enriquecidos preparados por intermédio da separação de diastereoisômero.

214.2 Esquema de síntese do composto enantiomericamente enriquecido 214b



Etapa A

[00765] O terc-butanol (2 mL) foi adicionado a uma mistura de 2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropilbifenil (XPhos, 0,036g, 0,075 mmol) e acetato de paládio (II) (0,0056 g, 0,025 mmol). A mistura foi desgaseificada pela sonificação por 1 minuto enquanto uma corrente de argônio foi passado através da solução. Esta mistura foi aquecida a ~100°C em um banho de areia por 1 minuto para gerar o catalisador. À solução catalisadora vermelha fraca foi então adicionado o composto do título do exemplo preparativo 336 obtido do diastereoisômero tardio (0,1 g, 0,25 mmol), 3,4-difluoro anilina comercialmente disponível (0,041 g, 0,31 mmol) e carbonato de potássio (0,086 g, 0,625 mmol). A mistura foi aquecida em um banho de areia a ~110°C por 3 horas. A mistura foi diluída com acetato de etila (100 mL) e água (10 mL). A fase orgânica foi separada, secada em Na_2SO_4, filtrada e os solventes foram removidos. O resíduo foi purificado duas vezes usando o sistema de purificação cintilante Biotage Isolera (MeOH/DCM: 0-1 %

seguido por EtOAc/n-heptano: 10-30 %) para produzir o composto do título como um sólido branco (0,087 g, 97 %).

[00766] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,49 (s, 9H), 2,04 (m, 2H), 2,69-2,85 (m, 7H), 3,70 (s, 3H), 4,29-4,50 (br-m, 1H), 6,51 (d, 1H), 7,00-7,02 (m,1H), 7,05-7,12 (m, 1H), 7,61 (m, 2H),

MS (ESI); m/z = 443,64 (MH^+)

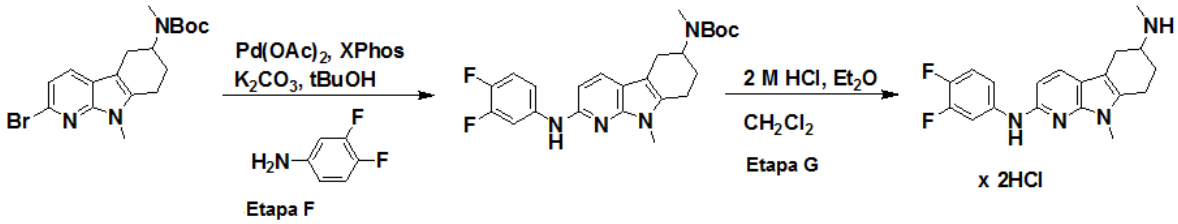
[00767] Figura 8 mostra o precursor protegido por Boc do composto 214b derivado do diastereoisômero tardio

Etapa B

[00768] O composto do título da etapa A acima (0,08 g, 0,045 mmol) foi dissolvido em diclorometano (2,0 mL) e tratado com uma solução de 2 M de cloreto de hidrogênio (2 mL) em éter dietílico. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e o precipitado foi coletado pela filtração. Os sólidos foram lavados com éter dietílico (5 mL) e secado sob pressão reduzida para produzir o composto do título como um sólido branco (0,068 g, 97 %).

[00769] ^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-d_6/D_2O): □ = 1,90 (m, 1H), 2,25-2,28 (m, 1H), 2,50-2,64 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,75-2,88 (m, 2H), 3,10 (dd, 1H), 3,40 (m,1 H), 3,57 (s, 3H), 6,54 (d, 1H), 7,20-7,27 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,10-8,05 (m, 1H).

214.3 Esquema de síntese do composto enantiomericamente enriquecido 214a



[00770] O mesmo procedimento para a etapa A como descrito pela síntese do composto 214b foi aplicado pelo derivado do diastereoisômero precoce de bloco de construção enantiomericamente enriquecido do exemplo preparativo 336, produziu o precursor protegido por Boc do composto 214a.

[00771] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,49 (s, 9H), 2,04 (m, 2H), 2,69-2,85 (m, 7H), 3,70 (s, 3H), 4,29-4,50 (br-m, 1H), 6,51 (d, 1H), 7,00-7,02 (m,1H), 7,05-7,12 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), MS (ESI); m/z = 443,64 (MH^+)

[00772] Figura 9 mostra o precursor protegido por Boc de derivado do diastereoisômero precoce 214a

[00773] O mesmo procedimento para a etapa B como descrito pela síntese do composto 214b foi aplicado pelo derivado do diastereoisômero precoce de bloco de construção enantiomericamente enriquecido, produzindo o composto 214a.

[00774] ^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-d_6/D_2O): δ = 1,90 (m, 1H), 2,25-2,28 (m, 1H), 2,50-2,64 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,75-2,88 (m, 2H), 3,10 (dd, 1H), 3,40 (m,1 H), 3,57 (s, 3H), 6,54 (d, 1H), 7,20-7,27 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,10-8,05 (m, 1H).

214.4 Conclusões

[00775] Os compostos enantiomericamente enriquecidos 214a e 214b foram preparados usando os blocos de construção obtidos da separação de diastereoisômeros. O bloco de construção derivado do diastereoisômero precoce produziu um composto enantiomericamente enriquecido (composto protegido por Boc 214a) contendo 89 % do enantiômero precoce e 10,6 % do enantiômero tardio. O bloco de construção derivado do diastereoisômero tardio produziu um composto enantiomericamente enriquecido (composto protegido por Boc 214b) contendo 28,5 % do enantiômero precoce e 69,4 % do enantiômero tardio.

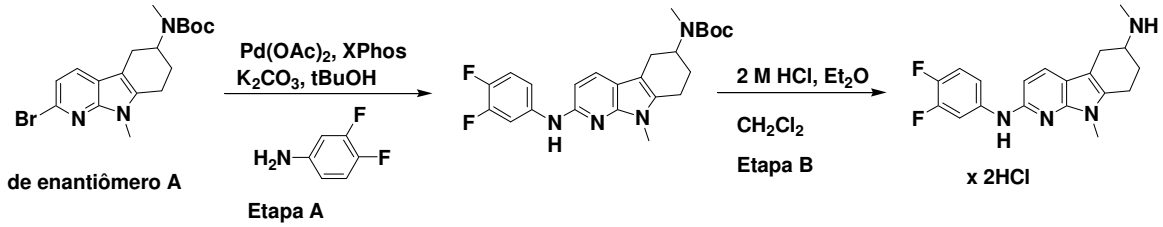
Exemplo 215: Preparação dos compostos 215a e 215b (enantiômeros do composto 26) usando o composto do título do exemplo preparativo 337 (separação por cristalização)

215.1 Objetivo e projeto do estudo

[00776] O objetivo deste estudo foi sintetizar os compostos 215a e 215b, os dois enantiômeros do composto 26 usando blocos de construção

enantiomericamente puros preparados por intermédio da cristalização de sais diastereoméricos.

215.2 Esquema de síntese do composto enantiomericamente puro 215b



Etapa A

[00777] O terc-butanol (13 mL) foi adicionado a uma mistura de 2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropilbifenil (XPhos, 0,119 g, 0,25 mmol) e acetato de paládio (II) (0,0198 g, 0,084 mmol). A mistura foi desgaseificada pela sonificação por 1 min enquanto uma corrente de argônio foi passada através da solução. Esta mistura foi aquecida a ~100°C em um banho de areia por 1 minuto para gerar o catalisador. À solução catalisadora vermelha fraca foi então adicionado o composto do título do exemplo preparativo 337 obtido do enantiômero de eluição precoce A (0,33 g, 0,84 mmol), 3,4-difluoro anilina comercialmente disponível (0,125 g, 0,99 mmol) dissolvido em 1 mL de terc-butanol e carbonato de potássio (0,257 g, 1,85 mmol). A mistura foi aquecida em um banho de areia a ~110°C por 3 horas. A mistura foi diluída com acetato de etila (250 mL) e água (25 mL). A fase orgânica foi separada, secada em Na_2SO_4, filtrada e os solventes foram removidos. O resíduo foi purificado usando um sistema de purificação de Biotage Isolera One utilizando um gradiente de acetato de etila /n-heptano (5/95 a 30/70) para produzir o composto do título como um sólido branco (0,35 g, 95 %).

[00778] ^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-d_6): δ = 1,42 (s, 9H), 1,92-2,04 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,78-2,92 (m, 7H), 3,61 (s, 3H), 4,08-4,34 (br-m, 1H), 6,53 (d, 1H), 7,25-7,33 (m, 1H), 7,35-7,38 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,17 (dd, 1H), 9,16 (s, 1H).

[00779] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,58 (s, 9H), 2,10-2,18 (m, 2H), 2,82-3,00 (m, 7H), 3,77 (s, 3H), 4,34-4,63 (br-m, 1H), 6,48 (br-s, 1H),

6,60 (d, 1H), 7,09-7,12 (m, 1H), 7,13-7,22 (m, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,85 (ddd, 1H),

MS (ESI); m/z = 443,64 (MH^+)

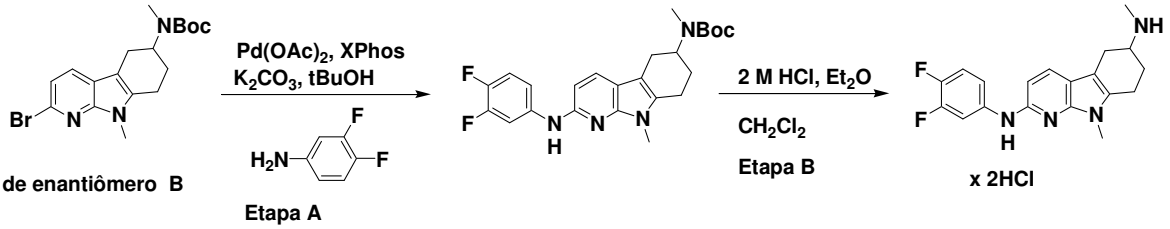
Etapa B

[00780] O composto do título da etapa A acima (0,35 g, 0,79 mmol) foi dissolvido em diclorometano (8 mL). A solução foi esfriada a 0°C e então tratada com a solução de 2 M de cloreto de hidrogênio (8 mL) em éter dietílico. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e o precipitado foi coletado pela filtração. Os sólidos foram lavados com éter dietílico (15 mL) e secados para produzir o composto do título como um sólido branco (0,32 g, 95 %).

[00781] ^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-d_6/D_2O): δ = 1,85-1,95 (m, 1H), 2,25-2,28 (m, 1H), 2,59-2,64 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,73-2,88 (m, 2H), 3,10 (dd, 1H), 3,40 (m,1 H), 3,57 (s, 3H), 6,54 (d, 1H), 7,20-7,27 (m, 1H), 7,32-7,34 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,10-8,05 (m, 1H).

[00782] $[\alpha]^{25}_D$ = - 54,0° (c 0,1, MeOH)

215.3 Esquema de síntese do composto enantiomericamente puro 215a



Etapa A

[00783] O terc-butanol (4 mL) foi adicionado a uma mistura de 2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropilbifenil (XPhos, 0,031 g, 0,065 mmol) e acetato de paládio (II) (0,0049 g, 0,022 mmol). A mistura foi desgaseificada pela sonificação por 1 minuto enquanto uma corrente de argônio foi passada através da solução. Esta mistura foi aquecida a ~100°C em um banho de areia por 1 minuto para gerar o catalisador. À solução catalisadora vermelha fraca foi então adicionado o composto do título do exemplo preparativo 337 obtido

do enantiômero de eluição tardia B (0,086 g, 0,218 mmol), 3,4-difluoro anilina comercialmente disponível (0,024 ml, 0,240 mmol) dissolvido em 1 mL de terc-butanol e carbonato de potássio (0,060 g, 0,436 mmol). A mistura foi aquecida em um banho de areia a ~110°C por 3 horas. A mistura foi diluída com acetato de etila (250 mL) e água (25 mL). A fase orgânica foi separada, secada em Na_2SO_4, filtrada e os solventes foram removidos. O resíduo foi purificado usando um sistema de purificação Biotage Isolera One utilizando um gradiente de acetato de etila /n-heptano (10/90 a 30/70) para produzir o composto do título como um sólido branco (0,095 g, 98 %).

[00784] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,49 (s, 9H), 2,04 (m, 2H), 2,69-2,85 (m, 7H), 3,70 (s, 3H), 4,29-4,50 (br-m, 1H), 6,51 (d, 1H), 7,00-7,02 (m,1H), 7,05-7,12 (m, 1H), 7,61 (m, 2H).

[00785] MS (ESI); m/z = 443,68 (MH^+)

Etapa B

[00786] O composto do título da etapa A acima (0,095 g, 0,21 mmol) foi dissolvido em diclorometano (4 mL). A solução foi esfriada a 0°C e então tratado com a solução de 2 M de cloreto de hidrogênio (2 mL) em éter dietílico. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e o precipitado foi coletado pela filtração. Os sólidos foram lavados com éter dietílico (10 mL) e secados para produzir o composto do título como um sólido branco (0,078 g, 87 %).

[00787] ^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-d_6/D_2O): δ = 1,82-2,00 (m, 1H); 2,21-2,35 (m, 1H); 2,57-2,70 (m, 4H); 2,72-2,93 (m, 2H); 3,10 (dd, 1H); 3,34-3,48 (m, 1H); 3,58 (s, 3H); 6,56 (d, 1H); 7,25 (q, 1H); 7,31-7,40 (m, 1H); 7,66 (d, 1H); 8,10 (dd, 1H)

MS (ESI); m/z = 343,78 (M+H)

$[\alpha]^{25}_D$ = + 20,0° (c 0,1, MeOH)

215.4 Conclusões

[00788] Os Compostos enantiomericamente puros 215a e 215b foram

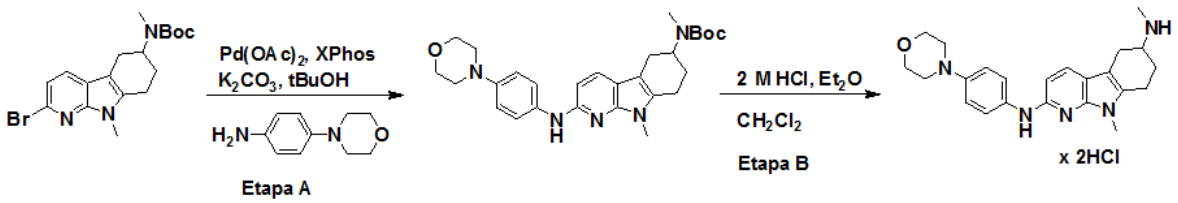
preparados usando os blocos de construção enantioméricos obtidos por intermédio da cristalização de sais diastereoméricos.

[00789] Exemplo 216: Preparação dos compostos 216a e 216b (enantiômeros do composto 42) usando o composto do título do exemplo preparativo 336 (separação de diastereoisômero)

216.1 Objetivo e projeto do estudo

[00790] O objetivo deste estudo foi sintetizar os compostos 216a e 216b, os dois enantiômeros do composto 42 usando blocos de construção enantiomericamente enriquecidos preparados por intermédio da separação de diastereoisômero.

216.2 Esquema de síntese do composto 216b enantiomericamente enriquecido



Etapa A

[00791] O terc-butanol (2 mL) foi adicionado a uma mistura de 2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropilbifenil (XPhos, 0,0108 g, 0,022 mmol) e acetato de paládio (II) (0,0017 g, 0,0076 mmol). A mistura foi desgaseificada pela sonificação por 1 minuto enquanto uma corrente de argônio foi passada através da solução. Esta mistura foi aquecida a ~100°C em um banho de areia por 1 minuto para gerar o catalisador. À solução catalisadora vermelha fraca foi então adicionado o composto do título do exemplo preparativo 336 obtido do diastereoisômero tardio (0,03 g, 0,076 mmol), 4-morfolinoanilina comercialmente disponível (0,0169 g, 0,095 mmol) e carbonato de potássio (0,0262 g, 0,19 mmol). A mistura foi aquecida em um banho de areia a ~110°C por 3 horas. A mistura foi diluída com acetato de etila (100 mL) e água (10 mL). A fase orgânica foi separada, secada em Na_2SO_4, filtrada e os solventes foram removidos. O resíduo foi purificado duas vezes usando sistema de purificação cintilante Biotage Isolera (MeOH/DCM: 0-1 %

seguido por EtOAc/n-heptano: 10-30 %) para produzir o composto do título como um sólido branco (0,024 g, 64 %).

[00792] ^{1}H-RMN (400 M Hz, $CDCl_3$): δ = 1,49 (s, 9H), 2,02 (m, 2H), 2,76-2,86 (m, 6H), 3,02-3,32 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,88 (m, 4H), 4,31-4,52 (br-m, 1H), 6,93 (brs, 1H), 7,17-7,19 (m, 1H), 7,24-7,27 (m, 1H), 7,52 (brs, 1H),

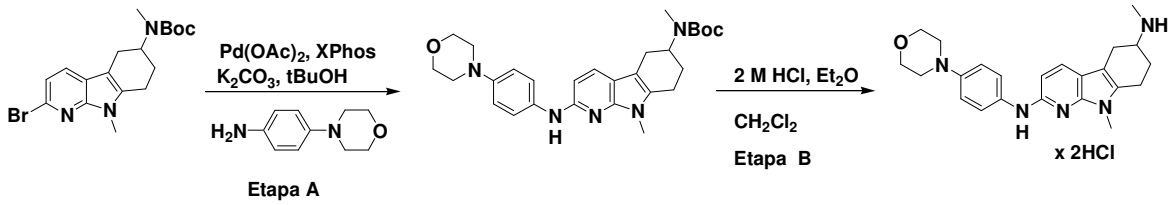
MS (ESI); m/z = 492,72 (MH^+)

Etapa B

[00793] O composto do título Etapa A acima (0,02 g, 0,040 mmol) foi dissolvido em diclorometano (2.0 mL) e tratado com a solução de 2 M de cloreto de hidrogênio (0,5 mL) em éter dietílico. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e o precipitado foi coletado pela filtração. Os sólidos foram lavados com éter dietílico (5 mL) e secado sob pressão reduzida para produzir o composto do título como um sólido branco (0,016 g, 99 %).

[00794] ^{1}H-RMN (400 M Hz, D_2O): δ = 2,11 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,71-2,79 (m, 6H), 3,06-3,13 (m, 1H), 3,53 (m, 8H), 4,0 (m, 4H), 6,59 (s, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,77 (s, 1H).

216.2 Esquema de síntese do composto 216a enantiomericamente enriquecido



[00795] O mesmo procedimento para a etapa A e B como descrito pela síntese do composto 216b foi aplicado pelo derivado do diastereoisômero precoce de bloco de construção enantiomericamente enriquecido do exemplo preparativo 336, produzindo o composto 216a.

[00796] MS (ESI); m/z = 391,99 (M+H)

216.4 Conclusões

[00797] Os compostos enantiomericamente enriquecidos 216a e 216b

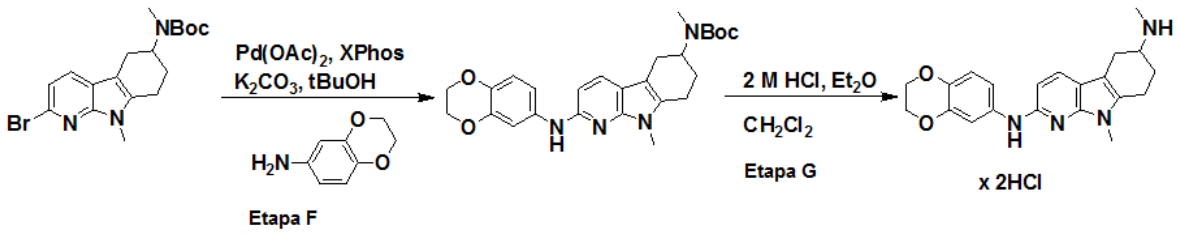
foram preparados usando os blocos de construção obtidos da separação de diastereoisômeros.

Exemplo 217: Preparação dos compostos 217a e 217b (enantiômeros do composto 156) usando o composto do título do exemplo preparativo 336 (separação de diastereoisômero)

217.1 Objetivo e projeto do estudo

[00798] O objetivo deste estudo foi sintetizar os compostos 217a e 217b, os dois enantiômeros do composto 156 usando blocos de construção enantiomericamente enriquecidos preparados por intermédio da separação de diastereoisômero.

217.2 Esquema de síntese do composto 217b enantiomericamente enriquecido



Etapa A

[00799] A uma mistura de XPhos (0,0108 mg, 0,023 mmol) e acetato de paládio (II) (0,0017 g, 0,008 mmol) foi adicionado 4 mL de terc-butanol desgaseificado (sonificado sob uma corrente de argônio). A solução resultante foi aquecida a 80°C por 90 s (até uma cor vermelha profunda deve ser observada). O catalisador ativado foi transferido em um segundo frasco contendo o composto do título do exemplo preparativo 336 obtido do diastereoisômero tardio acima (0,030 g, 0,076 mmol), 2,3-diidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-amina (0,0115 g, 0,076 mmol) e carbonato de potássio (0,021g, 0,152 mmol). A mistura resultante foi aquecida a 110°C por 3 horas. A mistura de reação foi concentrada por secura. O resíduo foi purificado por cromatografia cintilante Biotage em EtOAc/n-heptano 15 % a 30 % do sistema para produzir o composto do título como uma espuma bege (0,036 g, 100 %).

[00800] MS (ESI); m/z = 465,70 (M+H)

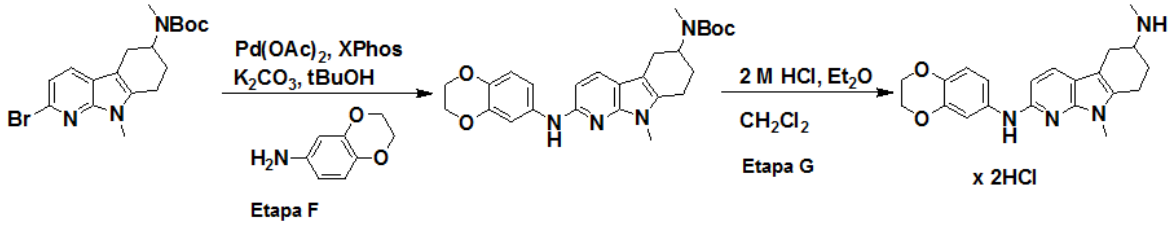
Etapa B

[00801] A uma solução do composto do título da etapa A acima (0,034 g, 0,073 mmol) em 4 ml de diclorometano foi adicionado a solução de 2 M de cloreto de hidrogênio em éter dietílico (0,183 ml, 0,366 mmol) e 0,050 ml de metanol. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 12 horas. Na finalização, a mistura foi concentrada por secura e poucas gotas de MeOH foram adicionadas a fim de dissolver o resíduo. Finalmente EtOAc foi adicionado a fim de precipitar o produto. A pasta foi filtrada e secada sob vácuo por 2 horas produzindo o composto do título como um sólido amarelo (0,016 g, 50 %).

[00802] ^{1}H-RMN (400 M Hz, MeOD): δ = 2,03-2,17 (m, 1H); 2,36-2,48 (m, 1H); 2,70-3,03 (m, 6H); 3,18-3,30 (m, 1H); 3,51-3,63 (m, 1H); 3,74 (s, 3H); 4,27 (s, 4H); 6,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 6,78-7,05 (m, 3H); 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H)

[00803] MS (ESI); m/z = 365,75 (M+H) / 406,79 (M+ACN+H)

217.3 Esquema de síntese do composto 217a enantiomericamente enriquecido



[00804] O mesmo procedimento para a etapa A como descrito pela síntese do composto 217b foi aplicado pelo derivado do diastereoisômero precoce de bloco de construção enantiomericamente enriquecido do exemplo preparativo 336, produziu o precursor protegido por Boc do composto 217a.

[00805] MS (ESI); m/z = 465,70 (M+H)

Etapa B

[00806] O mesmo procedimento para a etapa B como descrito pela síntese do composto 217b foi aplicado pelo derivado do diastereoisômero

precoce de bloco de construção enantiomericamente enriquecido, produzindo o composto 217a (0,015 g, 42 %).

[00807] ^{1}H-RMN (400 M Hz, MeOD): δ = 2,03-2,19 (m, 1H); 2,34-2,49 (m, 1H); 2,70-3,06 (m, 6H); 3,18-3,36 (m, 1H); 3,50-3,65 (m, 1H); 3,74 (s, 3H); 4,26 (s, 4H); 6,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 6,77-7,05 (m, 3H); 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H)

[00808] MS (ESI); m/z = 365,74 (M+H) / 406,77 (M+ACN+H)

217.4 Conclusões

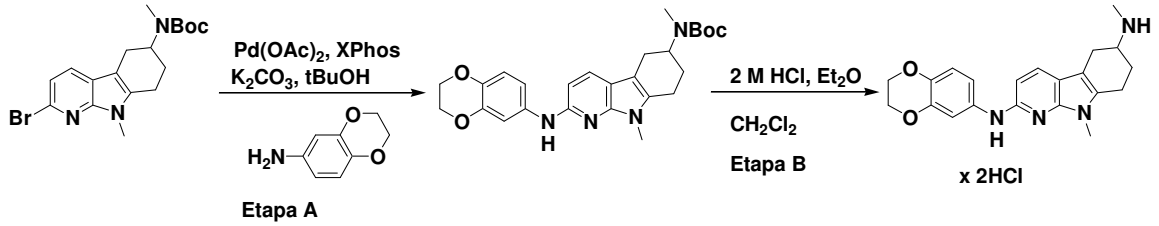
[00809] Os compostos enantiomericamente enriquecidos 217a e 217b foram preparados usando os blocos de construção obtidos da separação de diastereoisômeros.

Exemplo 218: Preparação dos compostos 218a e 218b (enantiômero do composto 156) usando o composto do título do exemplo preparativo 337 (separação por cristalização)

218.1 Objetivo e projeto do estudo

[00810] O objetivo deste estudo foi sintetizar os compostos 218a e 218b, os dois enantiômeros do composto 156 usando blocos de construção enantiomericamente puros preparados por intermédio da cristalização de sais diastereoméricos

218.2 Esquema de síntese do composto 218b enantiomericamente puro



Etapa A

[00811] A uma mistura de XPhos (0,0272 mg, 0,057 mmol) e acetato de paládio (II) (0,0042 g, 0,019 mmol) foi adicionado 4 mL de terc-butanol desgaseificado (sonificado sob uma corrente de argônio). A solução resultante foi aquecida a 80°C por 90 s (até uma cor vermelha profunda deve ser observada). O catalisador ativado foi transferido em um segundo frasco

contendo o composto do título do exemplo preparativo 337 obtido do enantiômero de eluição precoce A (0,075 g, 0,190 mmol), 2,3-diidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-amina (0,0288 mg, 0,190 mmol) e carbonato de potássio (0,0526 mg, 0,380 mmol). A mistura resultante foi aquecida a 110°C por 3 horas. A mistura de reação foi concentrada por secura. O resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante Biotage em EtOAc/n-heptano 15 % a 35 % do sistema para produzir o composto do título como um sólido branco (0,083 g, 94 %).

[00812] MS (ESI); m/z = 465,70 (M+H)

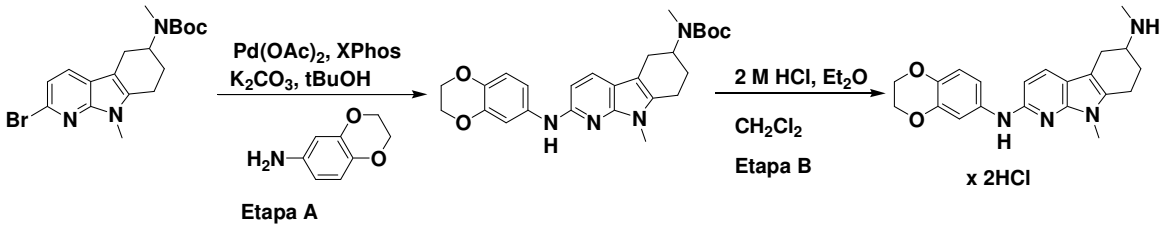
Etapa B

[00813] A uma solução do composto do título da etapa A acima (0,082 g, 0,177 mmol) em 4 ml de diclorometano foi adicionado a solução de 2 M de cloreto de hidrogênio em éter dietílico (0,183 ml, 0,366 mmol) e 0,050 ml de metanol. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 12 horas. Na finalização, a mistura foi concentrada por secura e poucas gotas de MeOH foram adicionados a fim de dissolver o resíduo. Finalmente EtOAc foi adicionado a fim de precipitar o produto. A pasta foi filtrada e secada sob vácuo por 2 horas produzindo o composto do título como um sólido amarelado (0,074 g, 96 %).

[00814] ^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-d6): δ = 1,88-2,07 (m, 1H); 2,27-2,40 (m, 1H); 2,62 (t, J = 5,2 Hz, 3H); 2,67-2,95 (m, 3H); 3,10 (dd, J1 = 5,2 Hz, J2 = 15,2 Hz, 1H); 3,33-3,48 (m, 1H); 3,60 (s, 3H); 4,15-4,27 (m, 4H); 6,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 6,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,06 (dd, J1 = 2,4 Hz, 8,4 Hz, 1H); 7,61 (s, 1H); 7,62 (d, J = 10,0 Hz, 1H);7,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 9,23 (sl, 2H)

[00815] MS (ESI); m/z = 365,75 (M+H) / 406,79 (M+ACN+H).

218.3 Esquema de síntese do composto 218a enantiomericamente enriquecido



[00816] O mesmo procedimento para a etapa A como descrito pela síntese do composto 218b foi aplicado pelo bloco de construção enantiomericamente pura derivado do enantiômero de eluição tardia B do exemplo preparativo 337, produziu o precursor protegido por Boc do composto 218a.

[00817] MS (ESI); m/z = 465,70 (M+H)

Etapa B

[00818] O mesmo procedimento para a etapa B como descrito pela síntese do composto 218b foi aplicado pelo bloco de construção enantiomericamente puro derivado do enantiômero de eluição tardia B, produzindo o composto 218a (0,069 g, 85 %) como um sólido amarelo claro.

[00819] ^{1}H-RMN (400 M Hz, DMSO-d6): δ = 1,89-2,05 (m, 1H); 2,26-2,40 (m, 1H); 2,64 (t, J = 5,2 Hz, 3H); 2,67-2,95 (m, 3H); 3,10 (dd, J1 = 4,4 Hz, J2 = 14,4 Hz, 1H); 3,33-3,48 (m, 1H); 3,60 (s, 3H); 4,13-4,27 (m, 4H, sob o pico de água); 6,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 6,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,05 (dd, J1 = 2,4 Hz, 8,4 Hz, 1H); 7,61 (s, 1H); 7,62 (d, J = 10,0 Hz, 1H); 9,18 (sl, 2H)

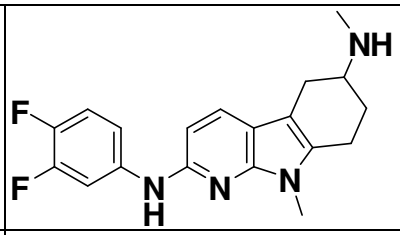
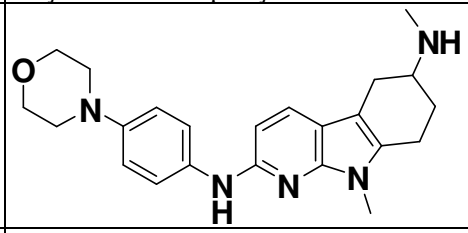
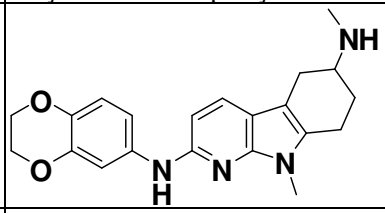
MS (ESI); m/z = 365,74 (M+H) / 406,77 (M+ACN+H)

Exemplo 219: Inibição de agregação de peptídeo de amiloide beta $(A\beta)_{1-42}$ (ensaio ThT)

[00820] Os compostos racêmicos e seus enantiômeros foram testados por sua capacidade de inibir a agregação de peptídeo amiloide usando o ensaio ThT. Para determinar o IC_{50}, as seguintes diluições dos compostos foram usadas no ensaio ThT descrito acima:

330 µM, 82,50 µM, 20,63 µM, 5,16 µM, 1,29 µM, 0,32 µM e 0,08 µM

Exemplo		IC_{50} µM 1° ensaio	IC_{50} µM 2° ensaio

26		12,2	16,8
214a	Preparado usando o bloco de construção diastereomérica de eluição precoce da separação de diastereoisômero	35,4	33,5
214b	Preparado usando o bloco de construção diastereomérico de eluição tardia da separação de diastereoisômero	13,4	7,7
42		63,0	111,6
216a	Preparado usando o bloco de construção diastereomérica de eluição precoce da separação de diastereoisômero	99,3	54,9
216b	Preparado usando o bloco de construção diastereomérico de eluição tardia da separação de diastereoisômero	45,0	34,5
156		39,7	26,7
217a	Preparado usando o bloco de construção diastereomérica de eluição precoce da separação de diastereoisômero	28	23,6
217b	Preparado usando o bloco de construção diastereomérico de eluição tardia da separação de diastereoisômero	6,6	5,9

[00821] Os itens da invenção são resumidos a seguir:

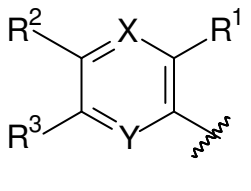
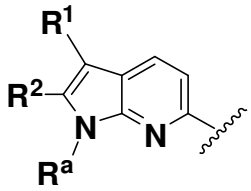
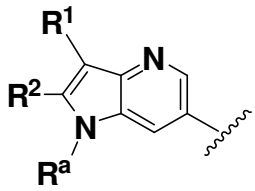
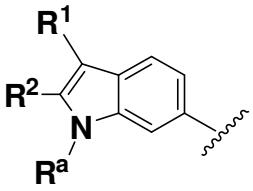
1. Um composto da fórmula (I):

$A\text{-}L_1\text{-}B$ (I)

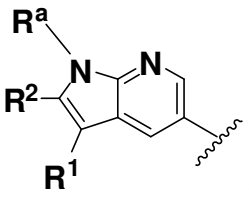
e todos os isômeros, misturas racêmicas, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, solvatos e seus polimorfos;

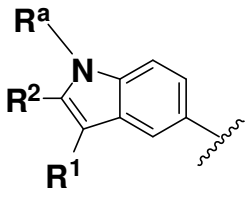
em que

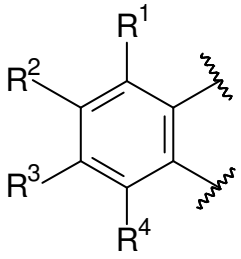
A é selecionado do grupo que consiste de

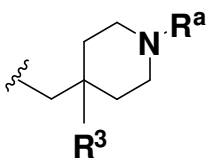
 ,  ,  ,  ,

(i) (ii) (iii) (iv)



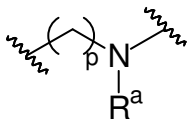
,


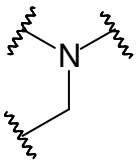
,


e


(v) (vi) (vii) (viii)

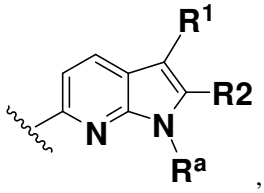
L_1 é direcionalmente selecionado do grupo que consiste de:

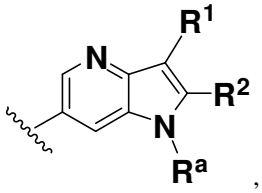


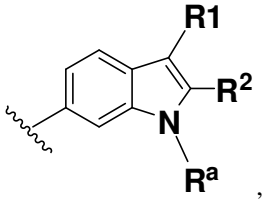


(a) e (b) ;

B é selecionado do grupo que consiste de:

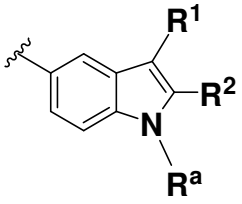


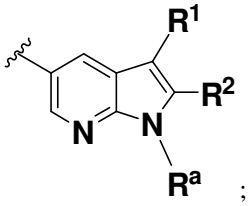
,


,


,

(ix) (x) (xi)



e


;

(xii) (xiii)

em que

R^1, R^2, R^3 e R^4 são, cada um, independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, CN, CF_3, $CONR^{30}R^{31}$, alquila, -O-alquila, -C(O)O-alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila e heteroarilalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila e heteroarilalquila podem ser opcionalmente substituídos ou se qualquer um dos grupos $R^1/R^2/R^3/R^4$ são adjacentes, estes podem, opcionalmente, ser tomados em conjunto e podem

formar um anel de 5 a 8 membros contendo átomos de carbono e opcionalmente um ou mais heteroátomos selecionados de O, S ou N ou opcionalmente um ou mais heteroátomos porções contendo (por exemplo, N, O e/ou S) e em que o anel de 5 a 8 membros podem ser substituídos por $NR^{20}R^{21}$;

para cada ocorrência, R^a é independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, haloalquila, $S(O)_tNR^{30}R^{31}$, $S(O)_tR^{30}$, $C(O)OR^{30}$, $C(O)R^{30}$ e $C(O)NR^{30}R^{31}$;

para cada ocorrência, R^b é independentemente selecionado do grupo que consiste de: hidrogênio, halogênio, CN, CF_3, $CONR^{30}R^{31}$, alquila, -O-alquila, -C(O)O-alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila e heteroarilalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila podem ser opcionalmente substituídos;

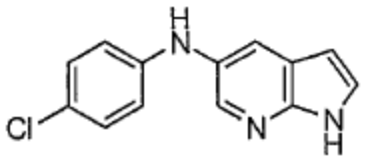
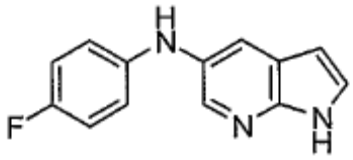
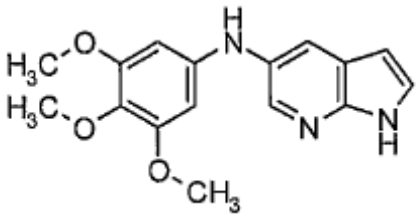
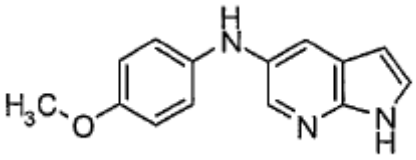
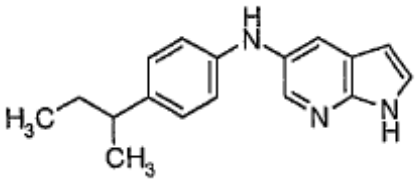
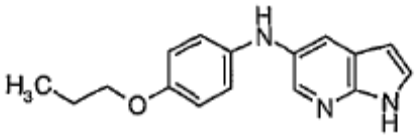
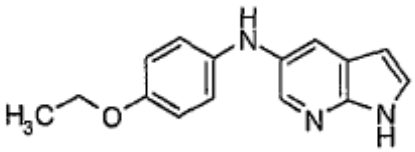
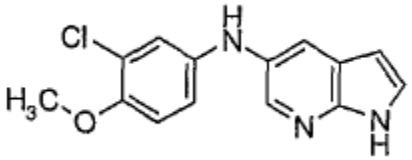
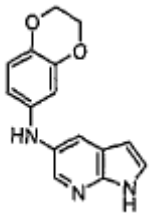
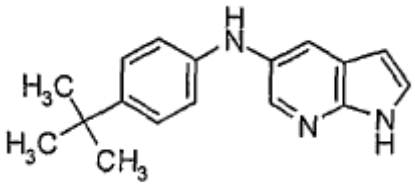
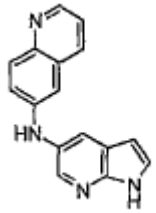
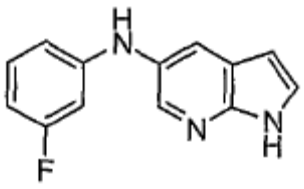
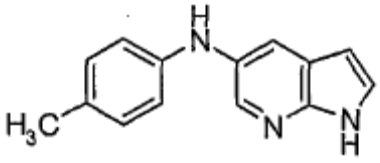
para cada ocorrência, R^{30}, R^{31}, R^{20} e R^{21} são, cada um, independentemente selecionado do grupo que consiste de: hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila podem ser opcionalmente substituídos ou em que R^{20} e R^{21}, quando junto com o nitrogênio ao qual estes estão ligados, podem formar um anel de 3 a 8 membros contendo átomos de carbono e opcionalmente um ou mais heteroátomos adicionais selecionados de O, S ou N ou opcionalmente um ou mais heteroátomos porções contendo (por exemplo, N, O e/ou S) e em que o anel de 3 a 8 membros podem ser opcionalmente substituídos;

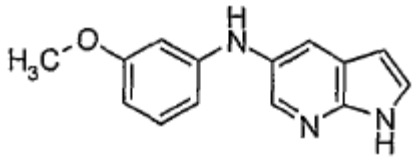
X e Y são, cada um, independentemente selecionado do grupo que consiste de CR^b e N;

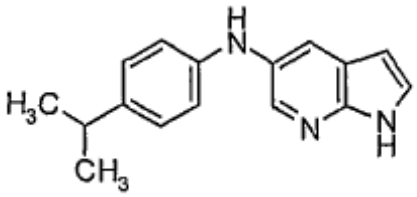
t é 1 ou 2 e

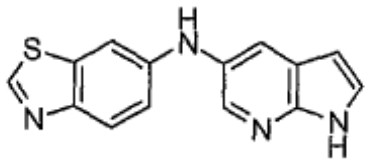
p é 0, 1 ou 2

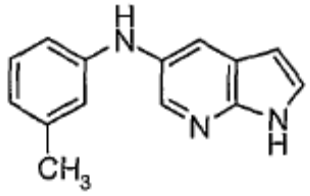
com a condição de que os seguintes compostos são excluídos:

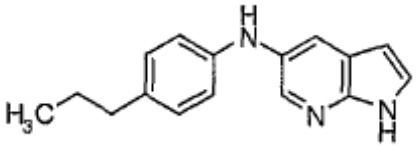














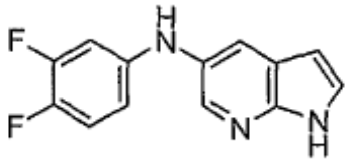


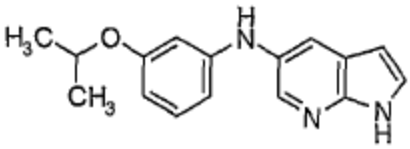


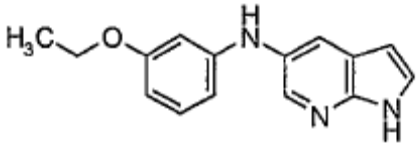


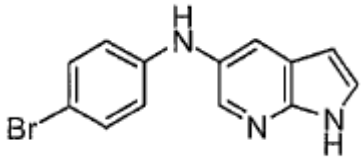


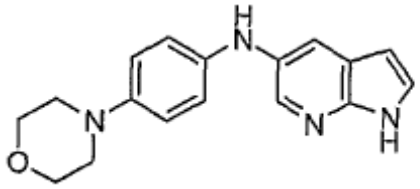


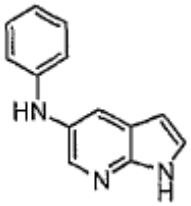


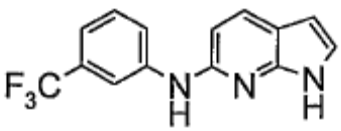


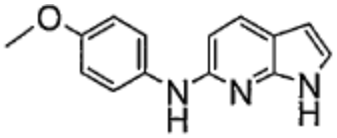


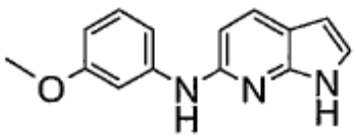


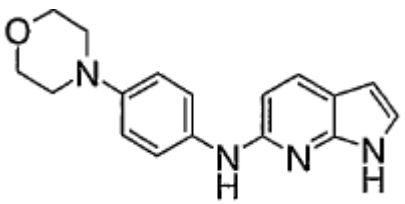


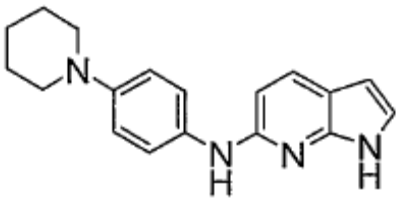


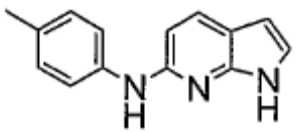


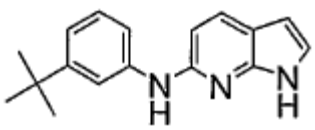


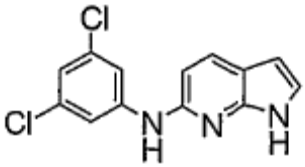


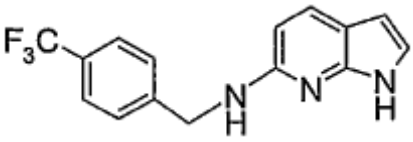


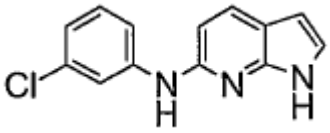


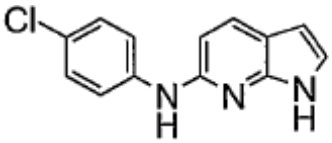


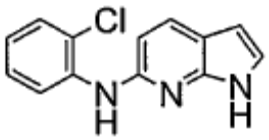


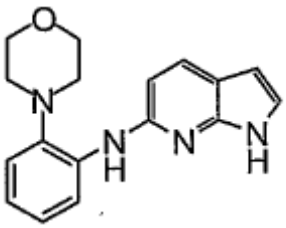


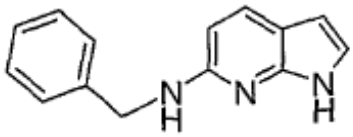


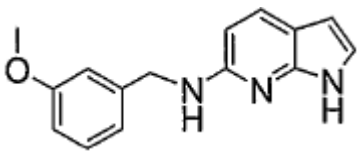


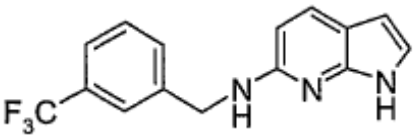


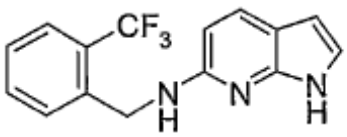


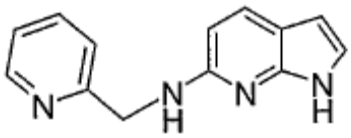


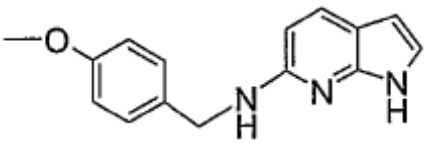


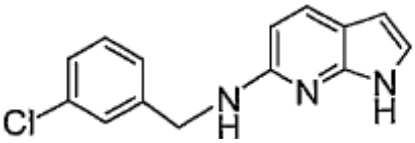


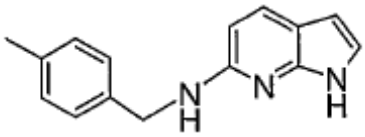


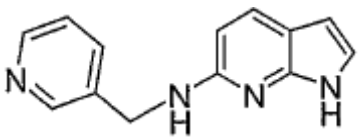


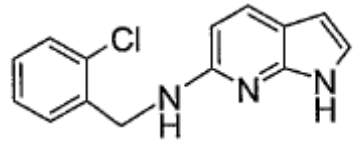


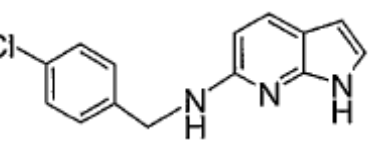


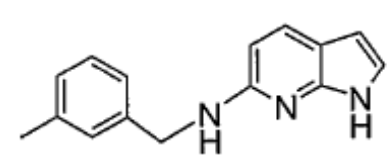


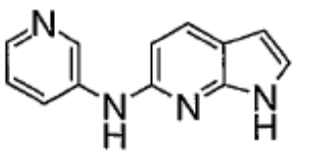


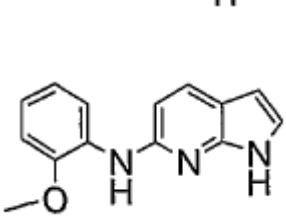


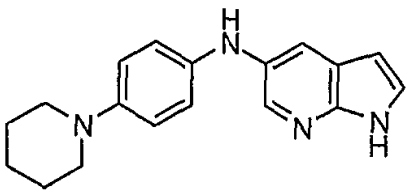


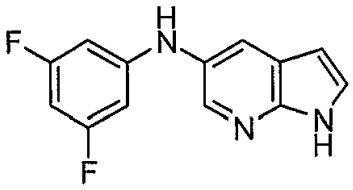
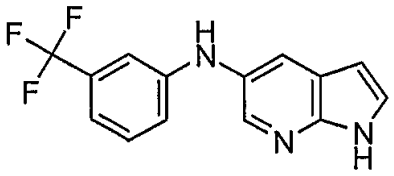








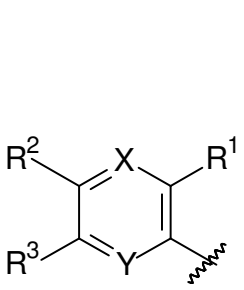
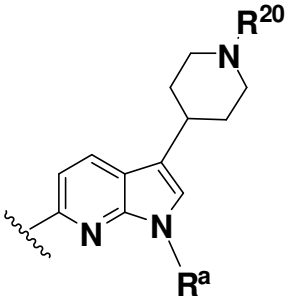
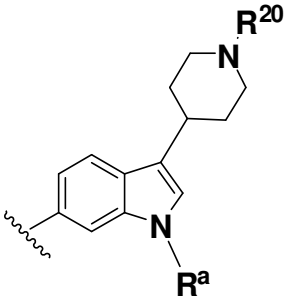
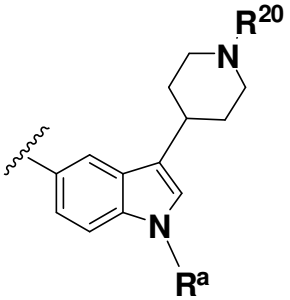
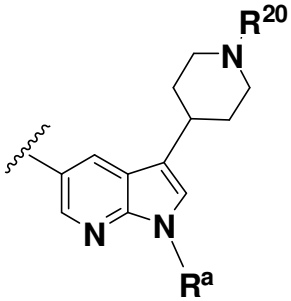
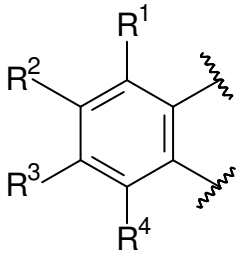


e .

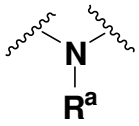
2. O composto do item 1, em que

A é selecionado do grupo que consiste de:

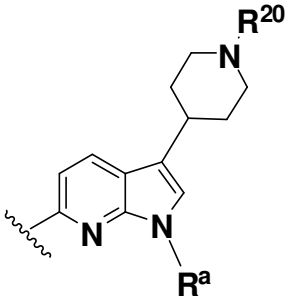
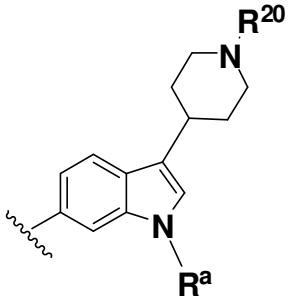
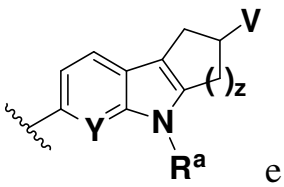
e

L_1 é

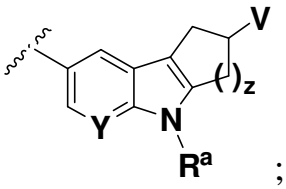


;

B é selecionado do grupo que consiste de:

e



;

em que:

R^1, R^2, R^3, R^4, R^a, R^{20}, X e Y têm os mesmos significados como no item 1;

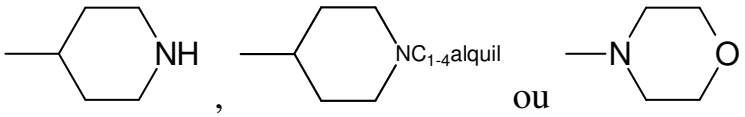
V está ausente ou $NR^{20}R^{21}$ e

z é 1 ou 2.

[00822] 3. Composto do item 1 ou 2, em que A tem a fórmula (i).

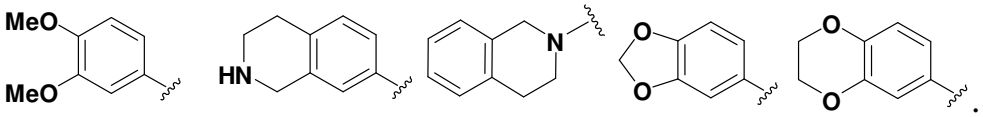
[00823] 4. Composto de acordo com qualquer um dos itens precedentes, em que L_1 tem a fórmula (a) e preferivelmente p é 0.

[00824] 5. Composto de acordo com qualquer um dos itens precedentes, em que R^1, R^2, R^3 e R^4 são, cada um, independentemente selecionados de hidrogênio, halogênio (tal como F), CN, CF_3, $CONR^{30}R^{31}$, -O-alquila, heterocicloalquila (tal como



ou .

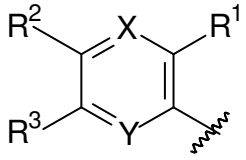
[00825] 6. Composto do item 1, em que a fórmula (vii) em A é selecionado de



.

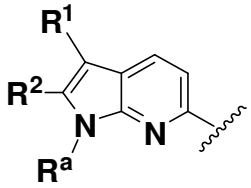
[00826] 7. Composto de acordo com qualquer um dos itens precedentes, em que R^a é hidrogênio ou alquila C_{1-4}.

[00827] 8. Composto do item 1, em que A tem a fórmula (i)



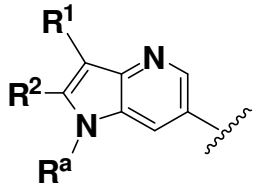
.

9. Composto do item 1, em que A tem a fórmula (ii)



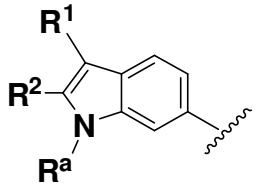
.

10. Composto do item 1, em que A tem a fórmula (iii)



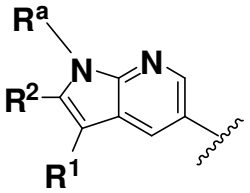
.

11. Composto do item 1, em que A tem a fórmula (iv)



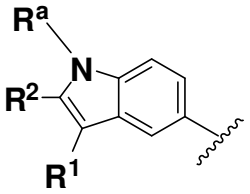
.

12. Composto do item 1, em que A tem a fórmula (v)



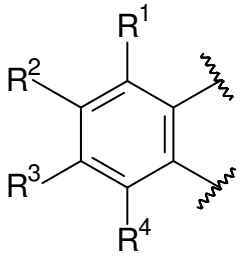
.

13. Composto do item 1, em que A tem a fórmula (vi)



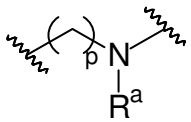
.

14. Composto do item 1, em que A tem a fórmula (vii)



.

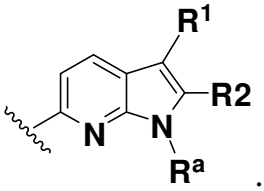
15. Composto do item 1, em que L_1 tem a fórmula (a)



(a)

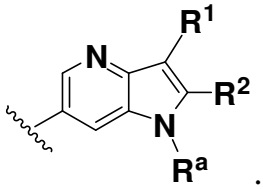
.

16. Composto do item 1, em que B tem a fórmula (ix)



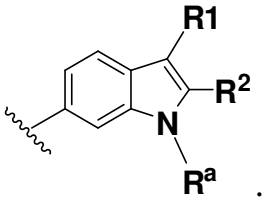
.

17. Composto do item 1, em que B tem a fórmula (x)



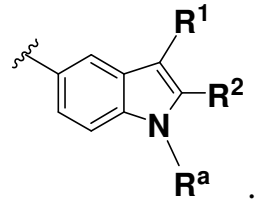
.

18. Composto do item 1, em que B tem a fórmula (xi)



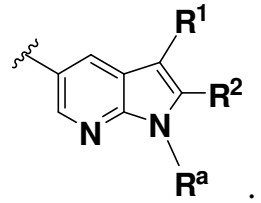
.

19. Composto do item 1, em que B tem a fórmula (xii)



.

20. Composto do item 1, em que B tem a fórmula (xiii)



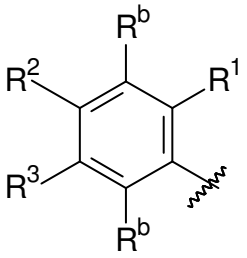
.

21. Composto do item 1 tendo a fórmula (I):

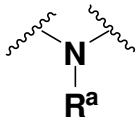
$A\text{-}L_1\text{-}B$ (I)

e todos os isômeros, misturas racêmicas, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, solvatos e seus polimorfos;

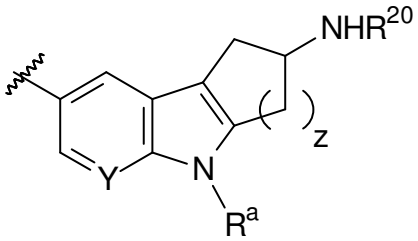
em que A é:

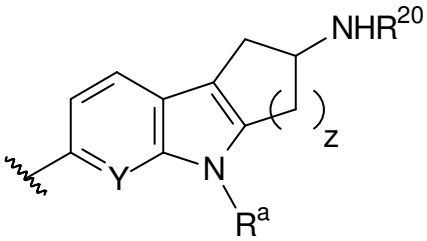


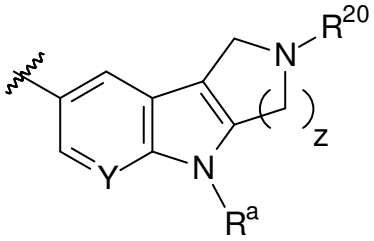
L_1 é:



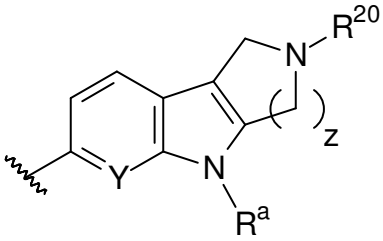
B é:







ou



em que

R^1 e R^2 são, cada um, independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, CN, CF_3, $CONR^{30}R^{31}$, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila e heteroarilalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila e heteroarilalquila podem ser opcionalmente substituídos ou se R^1 e R^2 são adjacentes, estes podem, opcionalmente, ser tomados em conjunto e podem formar um anel de 5 ou 6 membros contendo átomos de carbono e opcionalmente um ou dois heteroátomos selecionados de O, S ou N ou a heteroátomo contendo uma porção NR50;

R^3 é hidrogênio ou halogênio;

R^a é hidrogênio ou alquila;

para cada ocorrência, R^b é independentemente selecionado do grupo que consiste de: hidrogênio, halogênio, CN, CF_3, $CONR^{30}R^{31}$, alquila, -O-alquila, -C(O)O-alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila e heteroarilalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila podem ser opcionalmente substituídos;

para cada ocorrência, R^{30}, R^{31}, R^{20} e R^{21} são, cada um, independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila podem ser opcionalmente substituídos;

R^{50} é, para cada ocorrência, R^{20}, $S(O)_tNR^{20}R^{21}$, $S(O)_tR^{20}$, $C(O)OR^{20}$, $C(O)R^{20}C(=NR^a)NR^{20}R^{21}$, $C(=NR^{20})NR^{21}R^a$, $C(=NOR^{20})R^{21}$ ou $C(O)NR^{20}R^{21}$;

Y é, cada um, independentemente CH ou N

t é 1 ou 2 e

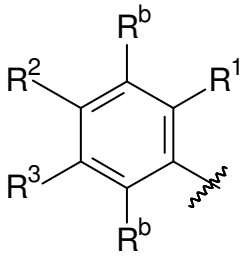
z é 1 ou 2.

[00828] 22. Um composto do item 1 tendo a fórmula (I):

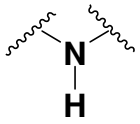
$A\text{-}L_1\text{-}B$ (I)

e todos os isômeros, misturas racêmicas, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, solvatos e seus polimorfos;

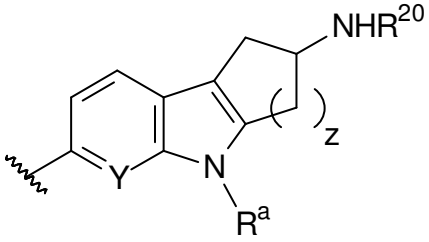
em que A é:



L_1 é:



B é:



,

em que

R^1 e R^2 são, cada um, independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, CN, CF_3, $CONR^{30}R^{31}$, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila e heteroarilalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila e heteroarilalquila podem ser opcionalmente substituídos ou se R^1 e R^2 são adjacentes, estes podem, opcionalmente, ser tomados em conjunto e podem formar um anel de 5 ou 6 membros contendo átomos de carbono e opcionalmente um ou dois heteroátomos selecionados de O, S ou N ou a heteroátomo contendo uma porção NR50;

R^3 é hidrogênio ou halogênio;

R^a é hidrogênio ou alquila;

para cada ocorrência, R^b é independentemente selecionado do grupo que consiste de: hidrogênio, halogênio, CN, CF_3, $CONR^{30}R^{31}$, alquila, -O-alquila, -C(O)O-alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila,

fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila e heteroarilalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila podem ser opcionalmente substituídos;

para cada ocorrência, R^{30}, R^{31}, R^{20} e R^{21} são, cada um, independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila podem ser opcionalmente substituídos;

R^{50} é, para cada ocorrência, R^{20}, $S(O)_tNR^{20}R^{21}$, $S(O)_tR^{20}$, $C(O)OR^{20}$, $C(O)R^{20}C(=NR^a)NR^{20}R^{21}$, $C(=NR^{20})NR^{21}R^a$, $C(=NOR^{20})R^{21}$ ou $C(O)NR^{20}R^{21}$;

Y é, cada um, independentemente CH ou N;

t é 1 ou 2 e

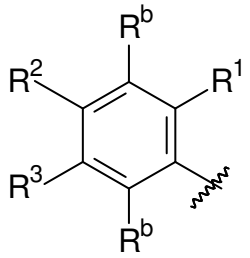
z é 1 ou 2.

[00829] 23. Composto do item 1 tendo a fórmula (I):

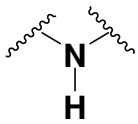
$A\text{-}L_1\text{-}B$ (I)

e todos os isômeros, misturas racêmicas, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, solvatos e seus polimorfos;

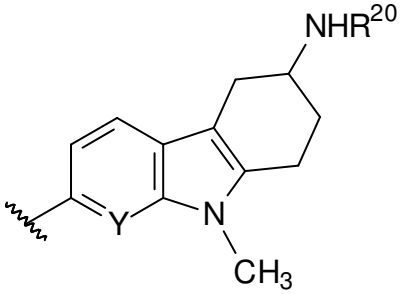
em que A é:



L_1 é:



B é:



em que

R^1 e R^2 são, cada um, independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, CN, CF_3, $CONR^{30}R^{31}$,alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila e heteroarilalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila e heteroarilalquila podem ser opcionalmente substituídos ou se R^1 e R^2 são adjacentes, estes podem, opcionalmente, ser tomados em conjunto e podem formar um anel de 5 ou 6 membros contendo átomos de carbono e opcionalmente um ou dois heteroátomos selecionados de O, S ou N ou a heteroátomo contendo uma porção NR50;

R^3 é hidrogênio ou halogênio;

R^a é hidrogênio ou alquila;

para cada ocorrência, R^b é independentemente selecionado do grupo que consiste de: hidrogênio, halogênio, CN, CF_3, $CONR^{30}R^{31}$, alquila, -O-alquila, -C(O)O-alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila e heteroarilalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila podem

ser opcionalmente substituídos;

para cada ocorrência R^{30}, R^{31}, R^{20} e R^{21} são, cada um, independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila podem ser opcionalmente substituídos;

R^{50} é, para cada ocorrência, R^{20}, $S(O)_tNR^{20}R^{21}$, $S(O)_tR^{20}$, $C(O)OR^{20}$, $C(O)R^{20}C(=NR^a)NR^{20}R^{21}$, $C(=NR^{20})NR^{21}R^a$, $C(=NOR^{20})R^{21}$ ou $C(O)NR^{20}R^{21}$;

Y é, cada um, independentemente CH ou N; e

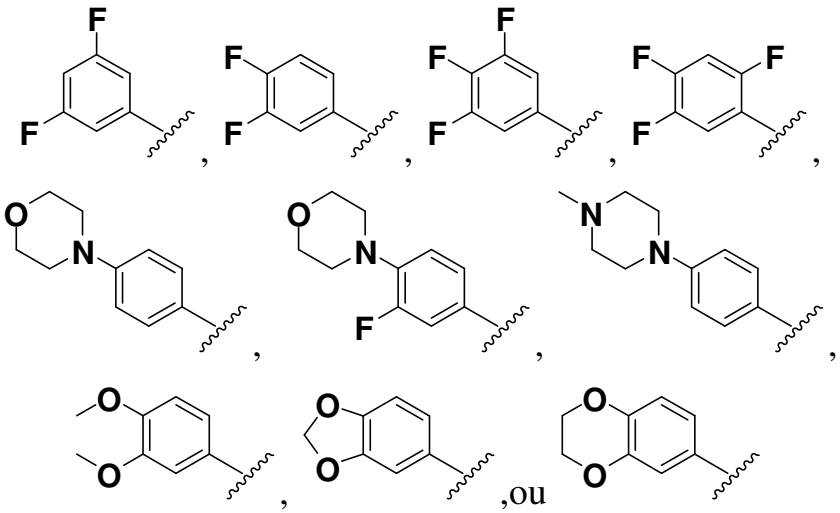
t é 1 ou 2.

[00830] 24. Composto do item 1 tendo a fórmula (I):

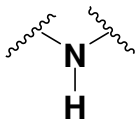
$A\text{-}L_1\text{-}B$ (I)

e todos os isômeros, misturas racêmicas, sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, solvatos e seus polimorfos;

em que A é:

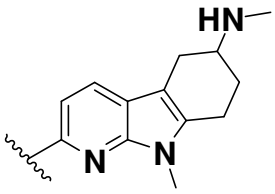
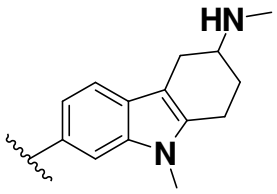


L_1 é:

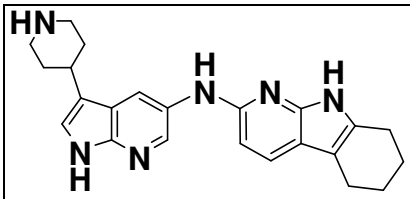
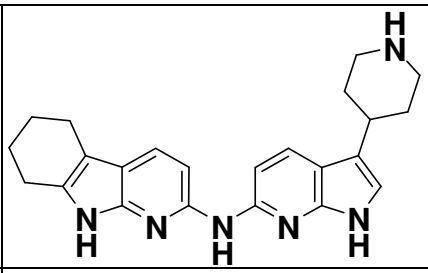
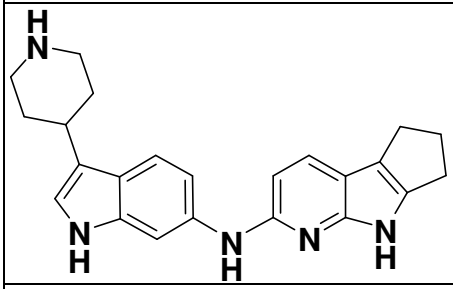
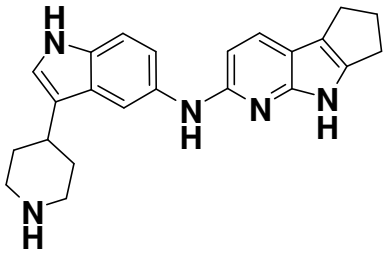
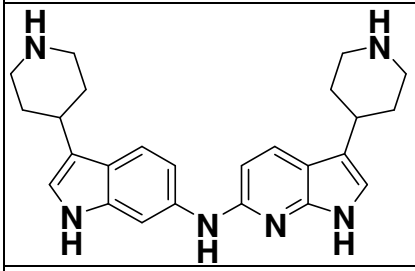
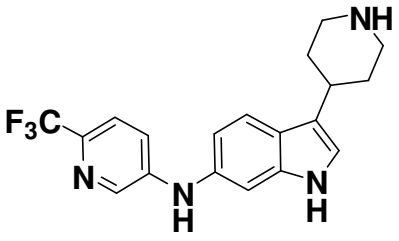
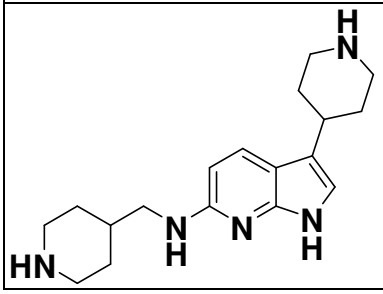
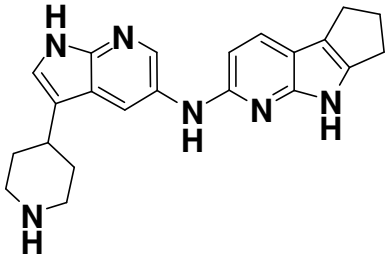


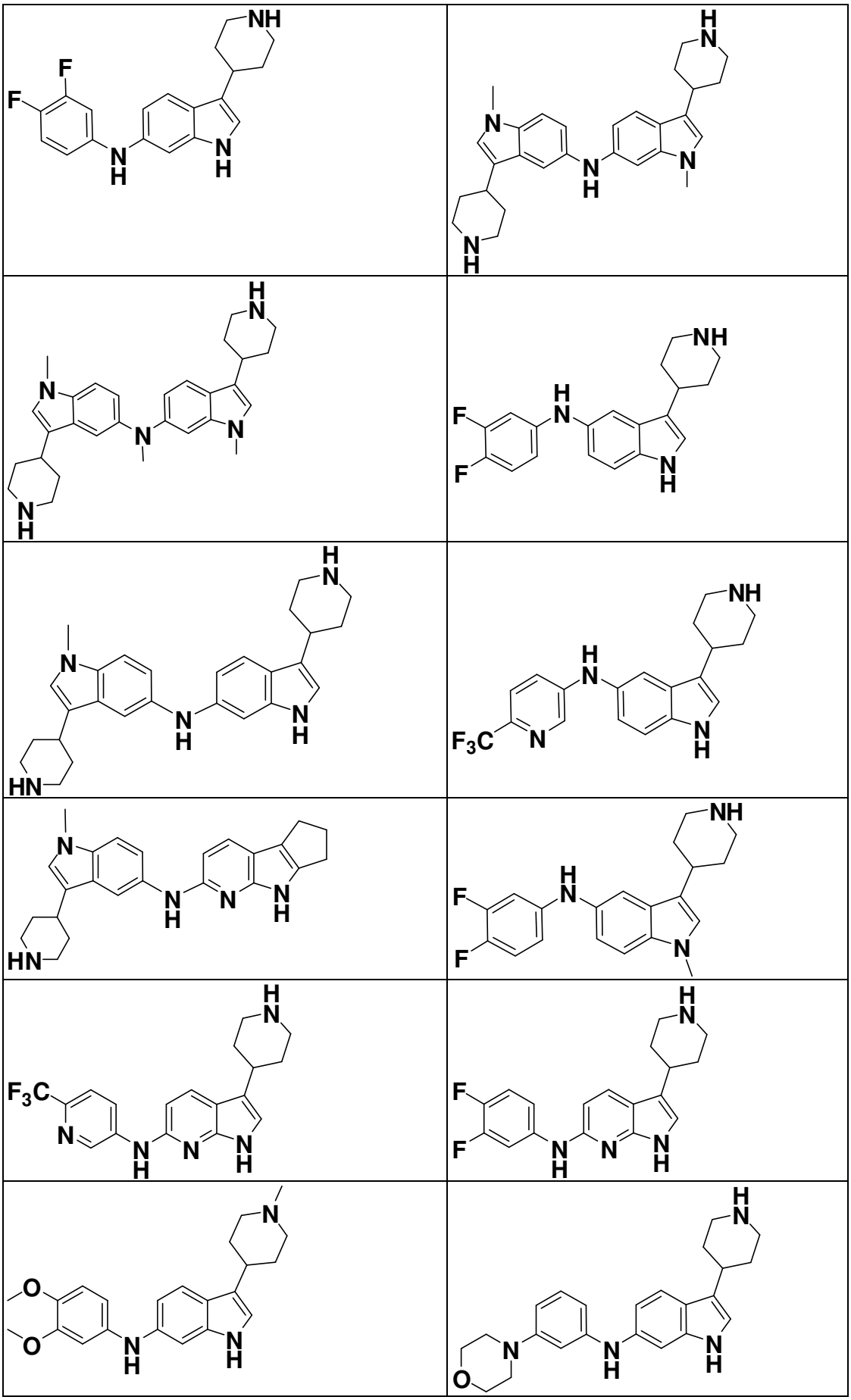
e

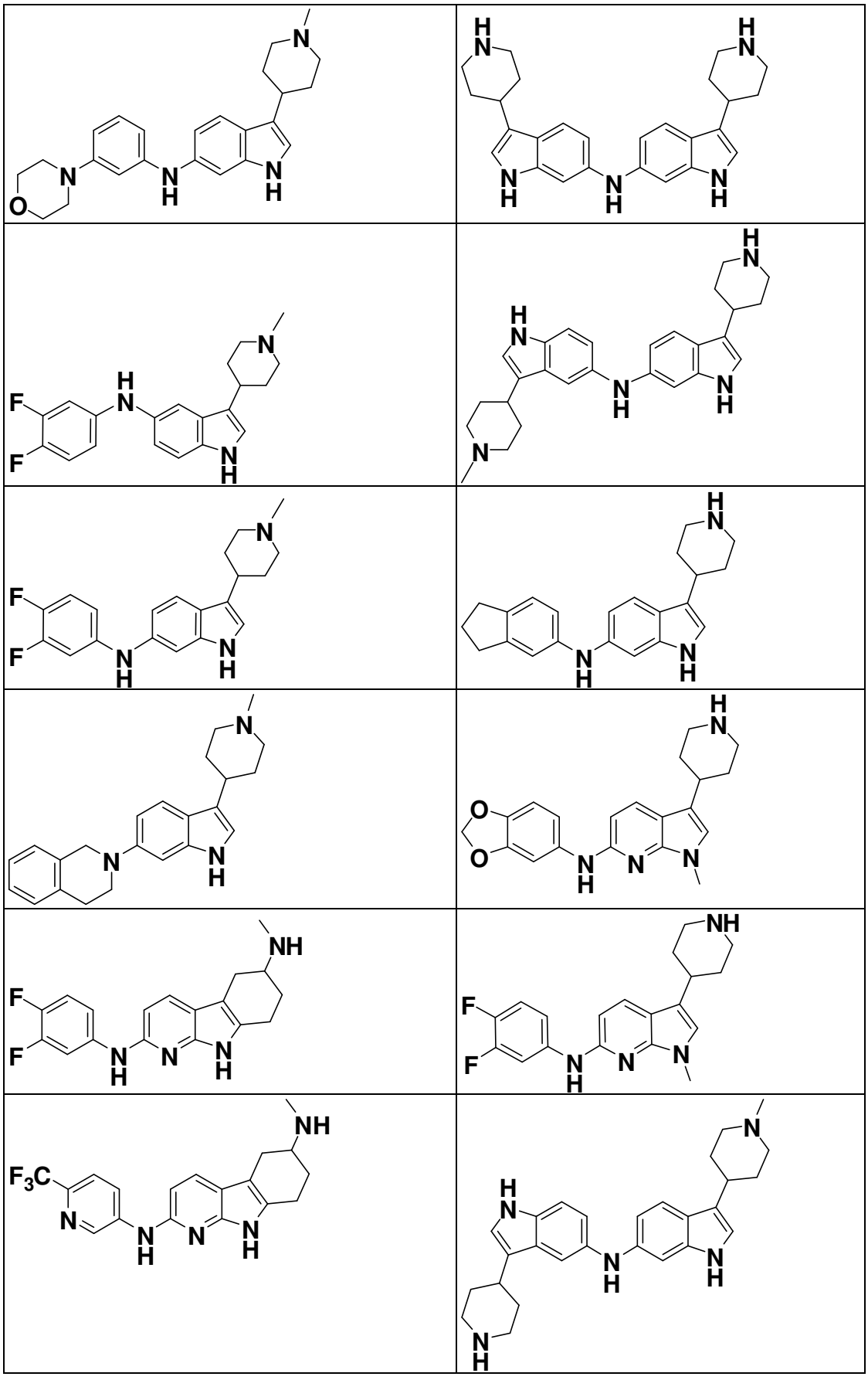
B é:

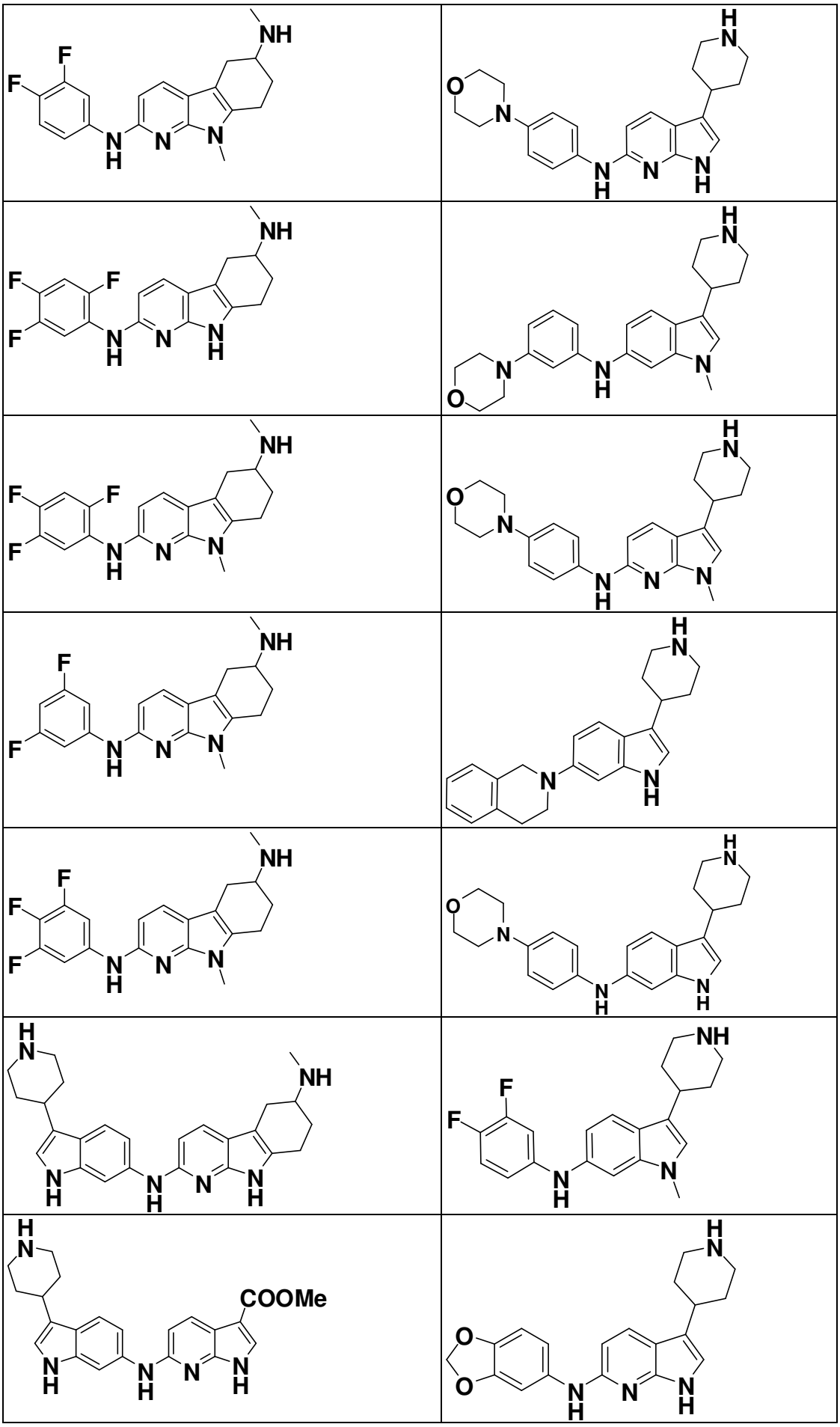
 , ou  .

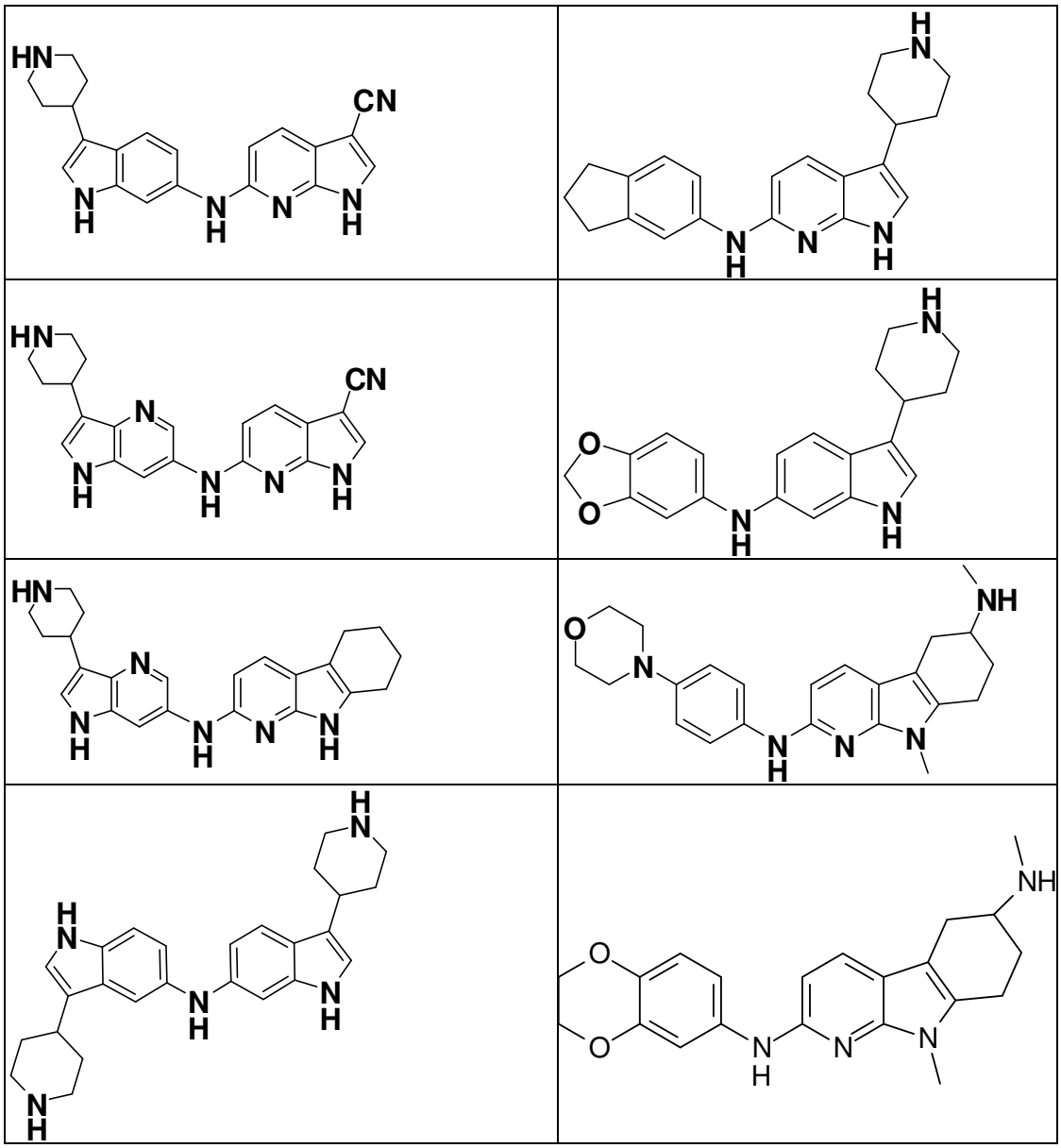
25. Composto de acordo com qualquer um dos itens precedentes, em que o composto é selecionado do grupo que consiste de









[00831] 26. Composto como definido em qualquer um dos itens de 1 a 25 que compreende um radionuclídeo em que o composto desaprovado no item 1 é desaprovado.

[00832] 27. Formulação radiofarmacêutica que compreende um composto como definido em qualquer um dos itens de 1 a 25 que compreende um radionuclídeo em que o composto desaprovado no item 1 é desaprovado ou não é desaprovado.

[00833] 28. Composição farmacêutica que compreende um composto como definido em qualquer um dos itens de 1 a 25 em que o composto desaprovado no item 1 é desaprovado.

[00834] 29. Composição farmacêutica do item 28 que ainda compreende um carregador ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

[00835] 30. Uso do composto como definido em qualquer um dos itens de 1 a 25 em que o composto desaprovado no item 1 é desaprovado ou não é desaprovado para a preparação de um medicamento para tratar ou prevenir uma doença ou condição associada com uma proteína amiloide e/ou semelhante a amiloide.

[00836] 31. Uso do item 30, em que a doença é um distúrbio neurológico.

[00837] 32. Uso do item 31, em que o distúrbio neurológico é doença de Alzheimer (AD), demência do corpo de Lewy (LBD), síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditária com amiloidose (tipo Dutch), o complexo de Guam Parkinson-Demência ou deterioração cognitiva branda (MCI).

[00838] 33. Uso do item 32, em que o distúrbio neurológico é doença de Alzheimer.

[00839] 34. Uso do item 30, em que a doença é paralisia supranuclear progressiva, esclerose múltipla, miosite do corpo de inclusão (IBM), doença de Creutzfeld Jacob, doença de Parkinson, demência relacionada com HIV, esclerose lateral amiotrófica (ALS), miosite do corpo de inclusão (IBM), diabetes tardia, amiloidose cardíaca senil, tumores endócrinos, glaucoma, amiloidose ocular, degeneração retinal primária, degeneração macular (tal como degeneração macular relacionada com a idade (AMD)), agrupamento do nervo ótico, neuropatia ótica, neurite ótica ou distrofia em treliça.

[00840] 35. Um método de tratar ou prevenir uma doença ou condição associada com uma proteína amiloide e/ou semelhante a amiloide que compreende administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento, uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer um dos itens de 1 a 25 em que o composto desaprovado no item 1 é desaprovado ou não é desaprovado.

[00841] 36. Método do item 35, em que a doença é um distúrbio neurológico.

[00842] 37. Método do item 36, em que o distúrbio neurológico é doença de Alzheimer (AD), demência do corpo de Lewy (LBD), síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditária com amiloidose (tipo Dutch), o complexo de Guam Parkinson-Demência ou deterioração cognitiva branda (MCI).

[00843] 38. O método do item 37, em que o distúrbio neurológico é doença de Alzheimer.

[00844] 39. O método do item 35, em que a doença é paralisia supranuclear progressiva, esclerose múltipla, miosite do corpo de inclusão (IBM), doença de Creutzfeld Jacob, doença de Parkinson, demência relacionada com HIV, esclerose lateral amiotrófica (ALS), miosite do corpo de inclusão (IBM), diabetes tardia, amiloidose cardíaca senil, tumores endócrinos, glaucoma, amiloidose ocular, degeneração retinal primária, degeneração macular (tal como degeneração macular relacionada com a idade (AMD)), agrupamento do nervo ótico, neuropatia ótica, neurite ótica ou distrofia em treliça).

[00845] 40. Composto como definido em qualquer um dos itens de 1 a 25 em que o composto desaprovado no item 1 é desaprovado ou não é desaprovado para o uso no tratamento ou prevenção de uma doença ou condição associada com uma proteína amiloide e/ou semelhante a amiloide.

[00846] 41. Composto do item 40, em que a doença é um distúrbio neurológico.

[00847] 42. Composto do item 41, em que o distúrbio neurológico é doença de Alzheimer (AD), demência do corpo de Lewy (LBD), síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditária com amiloidose (tipo Dutch), o complexo de Guam Parkinson-Demência ou deterioração cognitiva branda (MCI).

[00848] 43. Composto do item 42, em que o distúrbio neurológico é doença de Alzheimer.

[00849] 44. Composto do item 40, em que a doença é paralisia supranuclear progressiva, esclerose múltipla, miosite do corpo de inclusão (IBM), doença de Creutzfeld Jacob, doença de Parkinson, demência relacionada com HIV, esclerose lateral amiotrófica (ALS), miosite do corpo de inclusão (IBM), diabetes tardia, amiloidose cardíaca senil, tumores endócrinos, glaucoma, amiloidose ocular, degeneração retinal primária, degeneração macular (tal como degeneração macular relacionada com a idade (AMD)), agrupamento do nervo ótico, neuropatia ótica, neurite ótica ou distrofia em treliça.

[00850] 45. Mistura que compreende um composto como definido em qualquer um dos itens de 1 a 25 em que o composto desaprovado no item 1 é desaprovado ou não é desaprovado e opcionalmente pelo menos um composto biologicamente ativo adicional e/ou um carregador farmaceuticamente aceitável e/ou um diluente e/ou um excipiente.

[00851] 46. Mistura de acordo com o item 45, em que o composto biologicamente ativo adicional é um composto usado no tratamento de amoloidose.

[00852] 47. Mistura de acordo com o item 45 ou 46, em que o composto biologicamente ativo adicional é selecionado do grupo que consiste de anticorpos, vacinas, compostos contra tensão oxidativa, compostos anti-apoptóticos, queladores metálicos, inibidores de reparo de DNA tal como pirenzepin e metabólitos, ácido 3-amino-1-propanossulfônico (3APS), 1,3-propanodissulfonato (1,3PDS), ativadores de α-secretase, inibidores de β- e γ-secretase, proteínas tau, neurotransmissores, quebradores da lâmina β, atraentes para o ajuste de amiloide beta / anuladores de componentes celulares, inibidores de amiloide beta truncado de terminal N incluindo amiloide beta piroglutamatado 3-42, moléculas anti-inflamatórias ou

inibidores de colinoesterase (ChEIs) tal como tacrina, rivastigmina, donepezila e/ou galantamina, agonistas de M1 e outros medicamentos incluindo qualquer amiloide ou tau que modifica medicamento e suplementos nutritivos.

[00853] 48. Mistura de acordo com o item 47, em que o composto biologicamente ativo adicional é um inibidor de colinoesterase (ChEI).

[00854] 49. Mistura de acordo com o item 47, em que o composto biologicamente ativo adicional é selecionado do grupo que consiste de tacrina, rivastigmina, donepezila, galantamina, niacina e memantina.

[00855] 50. Mistura de acordo com o item 45, em que o composto biologicamente ativo adicional é um anticorpo, particularmente um anticorpo monoclonal, incluindo qualquer anticorpo funcionalmente equivalente ou partes funcionais destes.

[00856] 51. Mistura de acordo com o item 50, em que o anticorpo, particularmente o anticorpo monoclonal, incluindo qualquer anticorpo funcionalmente equivalente ou partes funcionais destes, é um anticorpo que liga o amiloide β.

[00857] 52. Mistura de acordo com o item 50 ou 51, em que o anticorpo, particularmente o anticorpo monoclonal, incluindo qualquer anticorpo funcionalmente equivalente ou partes funcionais destes, é um anticorpo cujo anticorpo, na coincubação com peptídeos monoméricos amiloides e/ou amiloides solúveis poliméricos, particularmente com peptídeos monoméricos β-amiloides tal como, por exemplo, Aβ peptídeos monoméricos 1-39; 1-40, 1-41, ou 1-42 e/ou um peptídeo β-amiloide solúvel polimérico que compreende uma pluralidade das unidades Aβ monoméricas, mas especialmente com um peptídeo amiloide solúvel Aβ1-42 monomérico e/ou um Aβ polimérico que compreende uma pluralidade das unidades monoméricas Aβ1-42, inibe a agregação dos monômeros Aβ em fibrilas ou filamentos poliméricos moleculares altos e, além disso, na co-incubação com

fibrilas ou filamentos amiloides poliméricos moleculares altos pré-formados formados pela agregação de peptídeos monoméricos amiloides, particularmente peptídeos monoméricos β-amiloides tal como, por exemplo, Aβ peptídeos monoméricos 1-39; 1-40, 1-41, ou 1-42, mas especialmente peptídeos monoméricos Aβ1-42, é capaz de desagregar as fibrilas ou filamentos poliméricos pré-formados.

[00858] 53. Mistura de acordo com o item 50, em que o anticorpo é um anticorpo quimérico ou uma parte funcional destes ou um anticorpo humanizado ou uma parte funcional destes.

[00859] 54. Mistura de acordo com o item 50, em que o anticorpo é um anticorpo monoclonal selecionado do grupo de anticorpos tendo as propriedades características de um anticorpo produzido pela linha celular de hibridoma:

a) FP 12H3, depositado em 01 de dezembro de 2005 e 09 de dezembro de 2005, respectivamente, como DSM ACC2752;

b) FP 12H3-C2, depositado em 01 de dezembro de 2005 e 09 de dezembro de 2005, respectivamente, como DSM ACC2750;

c) FP 12H3-G2, depositado em 01 de dezembro de 2005 e 09 de dezembro de 2005, respectivamente, como DSM ACC2751;

d) ET 7E3, depositado em 08 de dezembro de 2005 como DSM ACC2755; e

e) EJ 7H3, depositado em 08 de dezembro de 2005 como DSM ACC2756.

[00860] 55. Mistura de acordo com o item 50, em que o anticorpo é um anticorpo monoclonal selecionado do grupo de anticorpos produzidos pela linha celular de hibridoma:

a) FP 12H3, depositado em 01 de dezembro de 2005 e 09 de dezembro de 2005, respectivamente, como DSM ACC2752;

b) FP 12H3-C2, depositado em 01 de dezembro de 2005 e 09

de dezembro de 2005, respectivamente, como DSM ACC2750;

c) FP 12H3-G2, depositado em 01 de dezembro de 2005 e 09 de dezembro de 2005, respectivamente, como DSM ACC2751;

d) ET 7E3, depositado em 08 de dezembro de 2005 como DSM ACC2755; e

e) EJ 7H3, depositado em 08 de dezembro de 2005 como DSM ACC2756.

[00861] 56. Mistura de acordo com o item 50, em que o anticorpo é um anticorpo humanizado que apresenta uma cadeia leve e uma cadeia pesada como descrito na SEQ ID N° 2 e SEQ ID N° 4 do Pedido Internacional N° PCT/US2007/073504.

[00862] 57. Mistura de acordo com o item 50, em que o anticorpo é um anticorpo humanizado que apresenta uma região variável de cadeia leve e uma região variável de cadeia pesada como descrito na SEQ ID N° 1 e SEQ ID N° 3 do Pedido Internacional N° PCT/US2007/073504.

[00863] 58. Mistura de acordo com o item 45, em que o composto biologicamente ativo adicional é um fragmento de peptídeo antigênico Aβ que consiste de uma extensão simples ou repetitiva de uma pluralidade de resíduos de aminoácidos contíguos da parte de terminal N do peptídeo Aβ, particularmente uma tensão entre 13 e 15 resíduos de aminoácidos contíguos.

[00864] 59. Mistura de acordo com o item 58, em que o fragmento de peptídeo antigênico Aβ é um antígeno de peptídeo $A\beta_{1-15}$.

[00865] 60. Mistura de acordo com o item 58, em que antígeno de peptídeo $A\beta_{1-15}$ é um antígeno de peptídeo $A\beta_{1-15}$ palmitoílado modificado pelos resíduos de palmitoíla ligados de maneira covalente, particularmente entre 2 e 4, mais particularmente 4 resíduos em cada extremidade do peptídeo reconstituído em um lipossoma.

[00866] 61. Mistura de acordo com qualquer um dos itens de 45 a 60, em que o composto e/ou o composto biologicamente ativo adicional estão

presentes em uma quantidade terapeuticamente eficaz.

[00867] 62. Um método de coletar dados para o diagnóstico de uma doença ou condição associadas com amiloide em uma amostra ou paciente que compreende:

(a) colocar uma amostra ou uma parte corporal específica suspeita de conter uma proteína amiloide em contato com um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 25 em que os compostos desaprovados na reivindicação 1 são desaprovados ou não são desaprovados;

(b) permitir que o composto ligue-se à proteína amiloide;

(c) detectar o composto ligado à proteína e

(d) correlacionar opcionalmente a presença ou ausência do composto que liga-se com a proteína amiloide com a presença ou ausência de proteína amiloide na amostra ou parte corporal específica ou área corporal.

[00868] 63. Método de determinar a extensão de carga amiloidogênica de placas em um tecido e/ou um fluido corporal que compreende:

(a) fornecer uma amostra representativa do tecido e/ou fluido corporal sob investigação;

(b) testar a amostra quanto à presença de proteína amiloide com um composto como definido em qualquer um dos itens de 1 a 25 em que o composto desaprovado no item 1 é desaprovado ou não é desaprovado;

(c) determinar a quantidade do composto ligado à proteína amiloide e

(d) calcular a carga de placas no tecido e/ou fluido corporal.

[00869] 64. Método de acordo com o item 63, em que a determinação na etapa (c) é conduzida tal que a presença ou ausência do composto que liga-se com a proteína amiloide correlaciona-se com a presença ou ausência de proteína amiloide.

[00870] 65. Método de coletar dados para determinar uma predisposição a uma doença ou condição associadas com amiloide em um

paciente que compreende detectar a ligação específica de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 25 em que os compostos desaprovados na reivindicação 1 são desaprovados ou não são desaprovados a uma proteína amiloide em uma amostra ou *in situ* que compreende as etapas de:

(a) colocar a amostra ou uma parte corporal específica ou área corporal suspeita de conter a proteína amiloide em contato com o composto como definido em qualquer um dos itens de 1 a 25 em que o composto desaprovado no item 1 é desaprovado ou não é desaprovado, cujo composto liga-se especificamente à proteína amiloide;

(b) permitir que o composto ligue-se à proteína amiloide para formar um complexo de composto/proteína;

(c) detectar a formação do complexo de composto/proteína;

(d) correlacionar opcionalmente a presença ou ausência do complexo de composto/proteína com a presença ou ausência de proteína amiloide na amostra ou parte corporal específica ou área corporal; e

(e) comparar opcionalmente a quantidade do complexo de composto/proteína a um valor de controle normal.

[00871] 66. Método de coletar dados para monitorar a doença residual mínima em um paciente seguindo o tratamento com um anticorpo ou uma composição de vacina, em que o método compreende:

(a) colocar uma amostra ou uma parte corporal específica suspeita de conter uma proteína amiloide em contato com um composto como definido em qualquer um dos itens de 1 a 25 em que o composto desaprovado no item 1 é desaprovado ou não é desaprovado, cujo composto liga-se especificamente à proteína amiloide;

(b) permitir que o composto ligue-se à proteína amiloide para formar um complexo de composto/proteína;

(c) detectar a formação do complexo de composto/proteína;

(d) correlacionar opcionalmente a presença ou ausência do complexo de composto/proteína com a presença ou ausência de proteína amiloide na amostra ou parte corporal específica ou área corporal; e

(e) comparar opcionalmente a quantidade do complexo de composto/proteína a um valor de controle normal.

[00872] 67. Método de coletar dados para predizer a capacidade de reação de um paciente sendo tratado com um anticorpo ou uma composição de vacina que compreende:

(a) colocar uma amostra ou uma parte corporal específica suspeita de conter uma proteína amiloide em contato com um composto como definido em qualquer um dos itens de 1 a 25 em que o composto desaprovado no item 1 é desaprovado ou não é desaprovado, cujo composto liga-se especificamente à proteína amiloide;

(b) permitir que o composto ligue-se à proteína amiloide para formar um complexo de composto/proteína;

(c) detectar a formação do complexo de composto/proteína;

(d) correlacionar opcionalmente a presença ou ausência do complexo de composto/proteína com a presença ou ausência de proteína amiloide na amostra ou parte corporal específica ou área corporal; e

(e) comparar opcionalmente a quantidade do complexo de composto/proteína a um valor de controle normal.

[00873] 68. Um kit de teste para a detecção e/ou diagnóstico de um doença ou condição associadas com amiloide que compreende um composto como definido em qualquer um dos itens de 1 a 25 em que o composto desaprovado no item 1 é desaprovado ou não é desaprovado.

[00874] 69. O kit de teste de acordo com o item 68 que compreende um recipiente que mantém um ou mais compostos como definido em qualquer um dos itens de 1 a 25 em que o composto desaprovado no item 1 é desaprovado ou não é desaprovado e instruções para o uso do composto para

o propósito de ligar a uma proteína amiloide para formar um complexo de composto/proteína e detectar a formação do complexo de composto/proteína tal que a presença ou ausência do complexo de composto/proteína correlaciona-se com a presença ou ausência da proteína amiloide.

[00875] 70. Uso do composto como definido em qualquer um dos itens de 1 a 25 em que o composto desaprovado no item 1 é desaprovado ou não é desaprovado para a preparação de um medicamento para tratar ou prevenir uma doença ocular ou condição associada com uma anormalidade/mudança patológica no tecido do sistema visual, particularmente associados com uma anormalidade/mudança patológica relacionada com amiloide beta no tecido do sistema visual.

[00876] 71. Uso do item 70, em que a doença ou condição ocular é selecionada do grupo que consiste de degradação neuronal, déficits visuais corticais, glaucoma, catarata devido à deposição de beta-amiloide, amiloidose ocular, degeneração retinal primária, degeneração macular, por exemplo, degeneração macular relacionada com a idade, agrupamento do nervo ótico, neuropatia ótica, neurite ótica e distrofia em treliça.

[00877] 72. Método de tratar ou prevenir uma doença ocular ou condição associada com uma anormalidade/mudança patológica no tecido do sistema visual, particularmente associados com uma anormalidade/mudança patológica relacionada com amiloide beta no tecido do sistema visual que compreende administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento, uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer um dos itens de 1 a 25 em que o composto desaprovado no item 1 é desaprovado ou não é desaprovado.

[00878] 73. Método do item 72, em que a doença ou condição ocular é selecionada do grupo que consiste de degradação neuronal, déficits visuais corticais, glaucoma, catarata devido à deposição de beta-amiloide, amiloidose ocular, degeneração retinal primária, degeneração macular, por exemplo,

degeneração macular relacionada com a idade, agrupamento do nervo ótico, neuropatia ótica, neurite ótica e distrofia em treliça.

[00879] 74. Composto como definido em qualquer um dos itens de 1 a 25 em que o composto desaprovado no item 1 é desaprovado ou não é desaprovado para o uso no tratamento ou prevenção de uma doença ou condição ocular associada com uma anormalidade/mudança patológica no tecido do sistema visual, particularmente associados com uma anormalidade/mudança patológica relacionada com amiloide beta no tecido do sistema visual.

[00880] 75. Composto do item 74, em que a doença ou condição ocular é selecionada do grupo que consiste de degradação neuronal, déficits visuais corticais, glaucoma, catarata devido à deposição de beta-amiloide, amiloidose ocular, degeneração retinal primária, degeneração macular, por exemplo, degeneração macular relacionada com a idade, agrupamento do nervo ótico, neuropatia ótica, neurite ótica e distrofia em treliça.

[00881] 76. Composto como definido em qualquer um dos itens de 1 a 25 em que o composto desaprovado no item 1 é desaprovado ou não é desaprovado para o uso na inibição da agregação de proteína, em particular para o uso na inibição da agregação de A β1-42, agregação de Tau ou agregação de alfa-sinucleína.

[00882] 77. Uso do composto como definido em qualquer um dos itens de 1 a 25 em que o composto desaprovado no item 1 é desaprovado ou não é desaprovado para a preparação de um medicamento para (a) reduzir a carga de placa β-amiloide e/ou (b) inibir a formação de placas β-amiloides e/ou (c) retardar o aumento da carga amiloide no cérebro de um paciente.

[00883] 78. Método de (a) reduzir a carga de placa β-amiloide e/ou (b) inibir a formação de placas β-amiloides e/ou (c) retardar o aumento da carga amiloide no cérebro de um indivíduo que compreende administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento, uma quantidade eficaz de um

composto como definido em qualquer um dos itens de 1 a 25 em que o composto desaprovado no item 1 é desaprovado ou não é desaprovado.

[00884] 79. Composto como definido em qualquer um dos itens de 1 a 25 em que o composto desaprovado no item 1 é desaprovado ou não é desaprovado para o uso (a) na redução do carga de placa β-amiloide e/ou (b) a inibição da formação de placas β-amiloides e/ou (c) o atraso do aumento da carga de amiloide no cérebro de um paciente.

[00885] 80. Uso do item 77, o método do item 78 ou o composto do item 79, em que a redução da carga de placa β-amiloide, inibir a formação de placas β-amiloides e/ou retardar o aumento da carga amiloide leva a uma redução e/ou melhora dos efeitos de uma doença ou condição causada por ou associado com a formação e deposição de placas β-amiloides no cérebro.

[00886] 81. Uso do composto como definido em qualquer um dos itens de 1 a 25 em que o composto desaprovado no item 1 é desaprovado ou não é desaprovado para a preparação de um medicamento para reter ou aumentar capacidade de memória cognitiva em um paciente que sofre de deterioração de memória.

[00887] 82. Método de reter ou aumentar capacidade de memória cognitiva em um paciente que sofre de deterioração de memória que compreende administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento, uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer um dos itens de 1 a 25 em que o composto desaprovado no item 1 é desaprovado ou não é desaprovado.

[00888] 83. Composto como definido em qualquer um dos itens de 1 a 25 em que o composto desaprovado no item 1 é desaprovado ou não é desaprovado para o uso na retenção ou aumento de capacidade de memória cognitiva em um paciente que sofre de deterioração de memória.

[00889] 84. Uso do item 30, o método do item 35 ou o composto do item 40, em que a condição associada com amiloide é caracterizadas por uma

perda de capacidade de memória cognitiva.

[00890] 85. Uso, método ou composto do item 84, em que o tratamento da condição associada com amiloide caracterizadas por uma perda de capacidade de memória cognitiva leva a um aumento na retenção de capacidade de memória cognitiva.

[00891] 86. Uso, método ou composto do item 84, em que o tratamento da condição associada com amiloide caracterizadas por uma perda de capacidade de memória cognitiva leva a uma restauração completa de capacidade de memória cognitiva.

REIVINDICAÇÕES

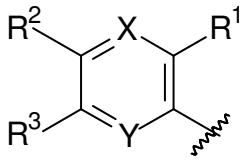
1. Composto, caracterizado pelo fato de que é da fórmula (I):

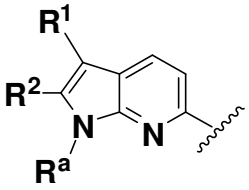
$A\text{-}L_1\text{-}B$ (I)

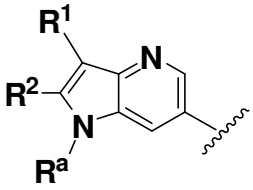
e todos os enantiômeros individuais e misturas enantioméricas, misturas racêmicas e sais farmaceuticamente aceitáveis;

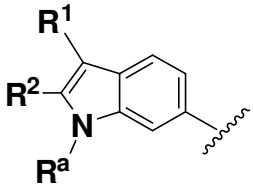
em que

A é selecionado do grupo que consiste de



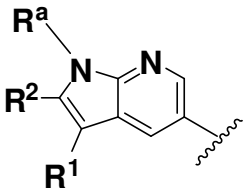
,


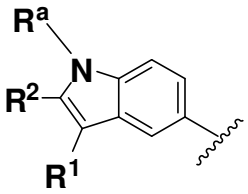
,


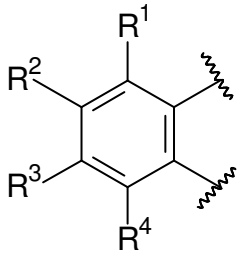
,


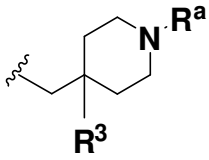
,

(i) (ii) (iii) (iv)



,


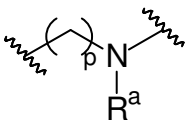
,


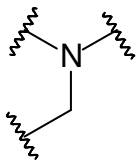


e

(v) (vi) (vii) (viii)

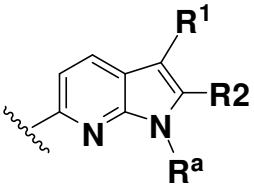
L_1 é direcionalmente selecionado do grupo que consiste de:

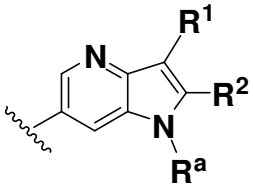


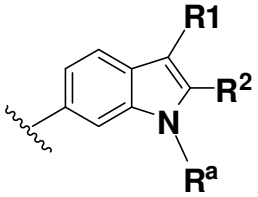


(a) e (b) ;

B é selecionado do grupo que consiste de:

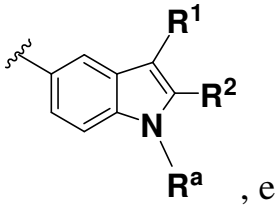


,


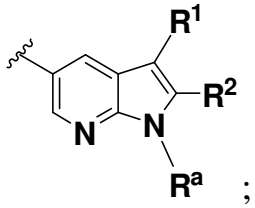
,


,

(ix) (x) (xi)



, e



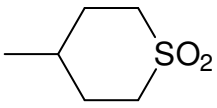
;

(xii) (xiii)

em que

R^1 é, cada um, independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, CN, CF_3, $-CONR^{30}R^{31}$, $-N(R^{30})-C(O)-R^{31}$, -O-alquila, -C(O)O-alquila, e heterocicloalquila; em que alquila e heterocicloalquila podem ser opcionalmente substituídas;

R^2, R^3 e R^4 são, cada um, independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, CN, CF_3, $-CONR^{30}R^{31}$, $-N(R^{30})-C(O)-R^{31}$, alquila, -O-alquila, -C(O)O-alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila e heteroarilalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila e heteroarilalquila podem ser opcionalmente substituídos, ou se qualquer um dos grupos $R^1/R^2/R^3/R^4$ forem adjacentes, estes podem opcionalmente serem tomados em conjunto e podem formar um anel de 5 a 8 membros contendo átomos de carbono e opcionalmente um ou mais heteroátomos selecionados de O, S ou N ou opcionalmente uma ou mais porções contendo heteroátomos e em que o anel de 5 a 8 membros pode ser substituído por $NR^{20}R^{21}$ ou -O-alquila, em que o alquila pode ser opcionalmente substituído, ou por



;

para cada ocorrência, R^a é independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, e C_{1-4} alquila;

para cada ocorrência, R^b é independentemente selecionado do

grupo que consiste de: hidrogênio, halogênio, CN, CF_3, $CONR^{30}R^{31}$, alquila, -O-alquila, -C(O)O-alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e C_1-C_6aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila podem ser opcionalmente substituídos;

para cada ocorrência, R^{30}, R^{31}, R^{20} e R^{21} são, cada um, independentemente selecionado do grupo que consiste de: hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila podem ser opcionalmente substituídos ou, em que R^{20} e R^{21}, quando tomados em conjunto com o nitrogênio ao qual estes estão ligados, podem formar um anel de 3 a 8 membros contendo átomos de carbono e opcionalmente um ou mais heteroátomos adicionais selecionados de O, S ou N ou opcionalmente uma ou mais porções contendo heteroátomos e em que o anel de 3 a 8 membros pode ser opcionalmente substituído;

X e Y são, cada um, independentemente selecionado do grupo que consiste de CR^b e N; e

p é 0, 1 ou 2

em que:

alquila se refere a um grupo C_{1-6} alquila;

cicloalquila se refere a um grupo C_{5-10}cicloalquila;

heterocicloalquila se refere a um grupo C_{5-10}cicloalquila em que pelo menos um dos átomos de carbono foi substituído por um heteroátomo que é selecionado de N, O ou S, ou porção contendo

heteroátomos;

fluoroalquila se refere a um grupo alquila em que um ou mais átomos de hidrogênio foram substituídos por átomos de flúor;

alquenila se refere a um grupo C_{2-6}alquenila;

alquinila se refere a um grupo C_{2-6}alquinila;

arila refere-se a um grupo arila C_{5-10};

heteroarila refere-se a um grupo arila C_{5-10} no qual pelo menos um dos átomos de carbono foi substituído por um heteroátomo que é selecionado a partir de N, O ou S, ou porção contendo heteroátomos;

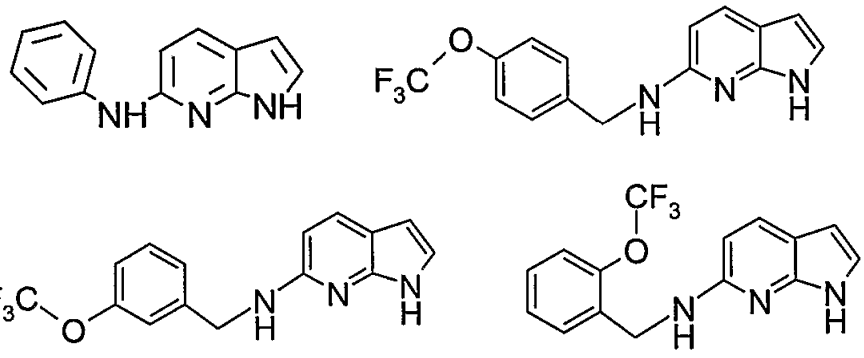
aminoalquila se refere ao grupo –alquila– NR^1R^2;

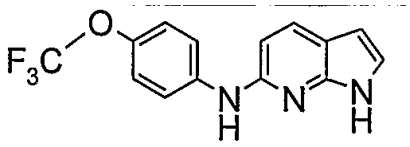
alcoxi se refere ao grupo –O–alquila;

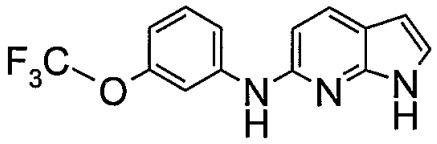
nos grupos opcionalmente substituídos, o substituinte opcional é selecionado a partir de um ou mais substituintes selecionados de Hal, C_{1-6}alquila, C_{1-6}alcoxi, $–SO_2$-alquila, $-NH_2$, –NH(C_{1-6a}alquil) ou –N (C1-6 alquil)$_2$; e

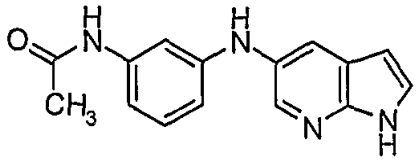
as referidas porções contendo heteroátomo são independentemente selecionadas a partir de –C(O)-, –C(O)O– e $–N(R^{50})$- em que R^{50} é, para cada ocorrência, independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em R^{20}, $S(O)_tNR^{20}R^{21}$, $S(O)_tR^{20}$, $C(O)OR_{20}$, $C(O)R^{20}C(=NR^a)NR^{20}R^{21}$, $C(=NR^{20})NR^{21}R^a$, $C(=NOR^{20})R^{21}$ e $C(O)NR^{20}R^{21}$; e t é 1 ou 2,

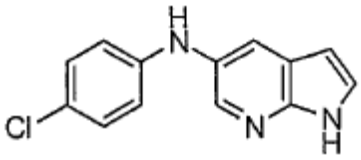
com a condição de que os seguintes compostos são excluídos:

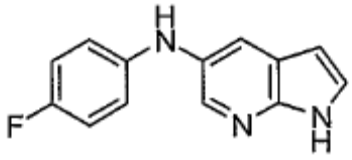


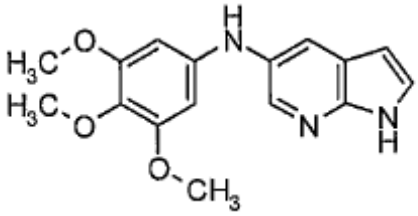


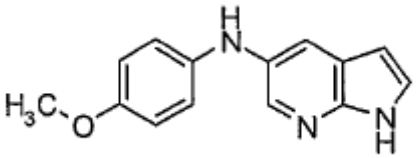


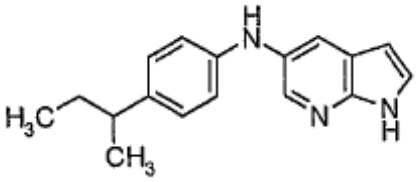


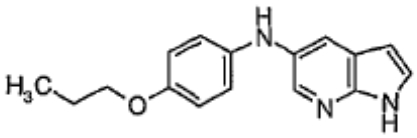


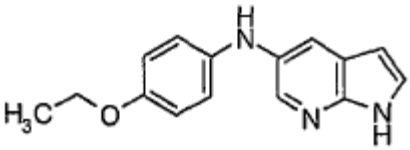


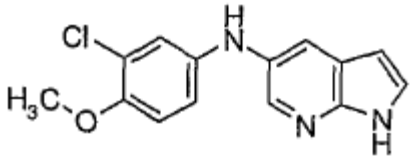


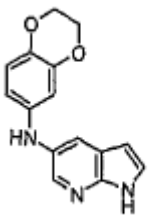


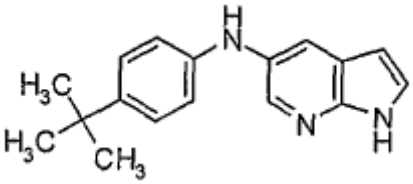


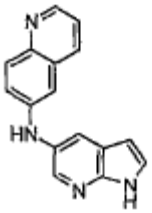


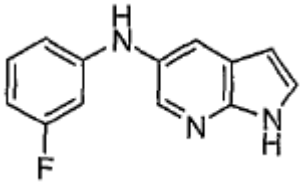


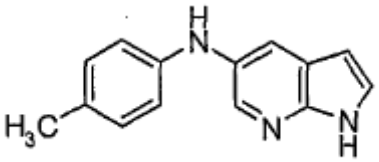


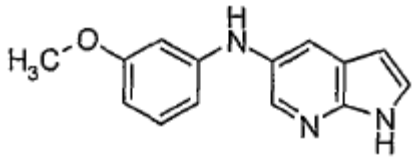


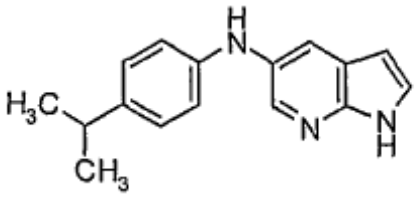


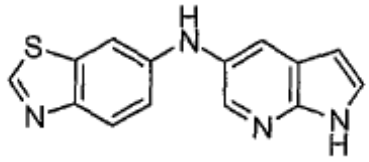


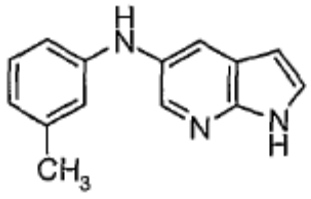


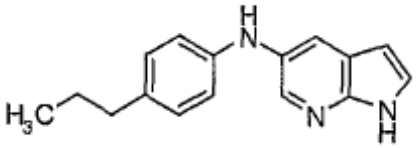


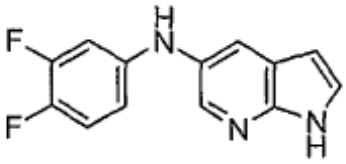


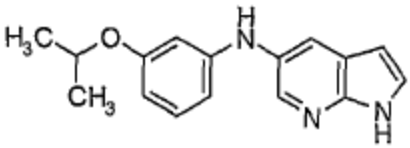


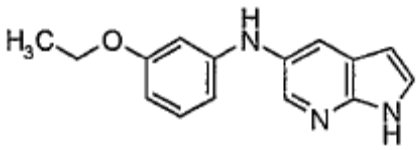


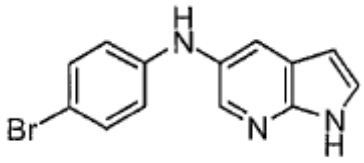


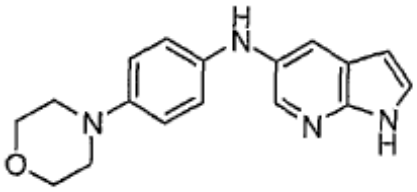


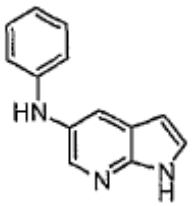


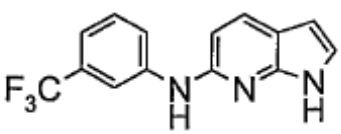


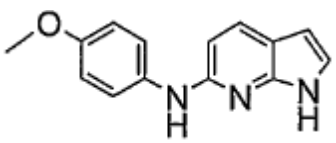


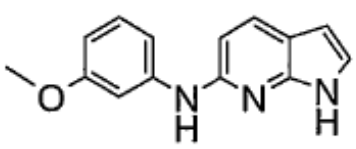


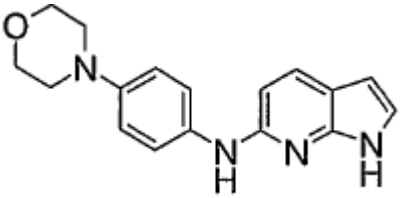


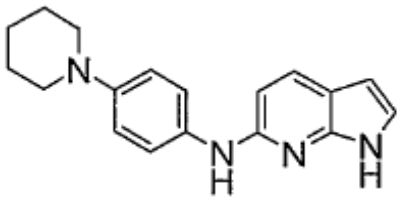


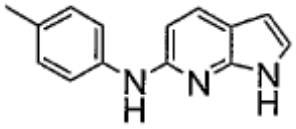


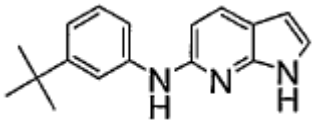


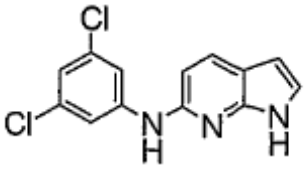


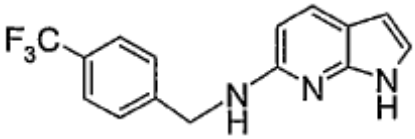


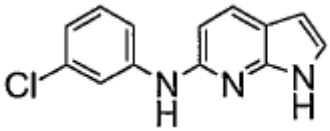


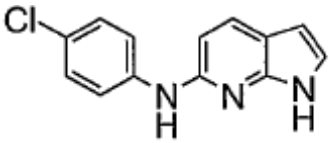


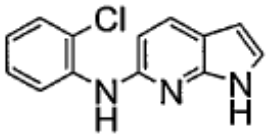


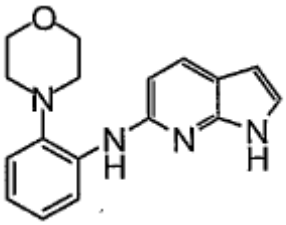


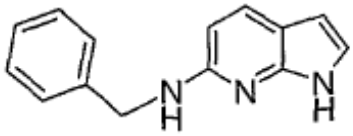


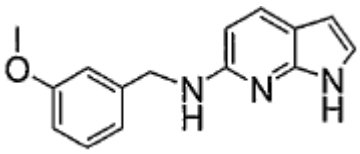


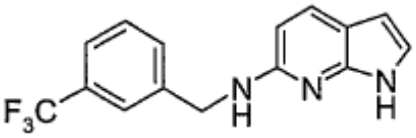


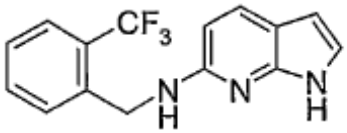


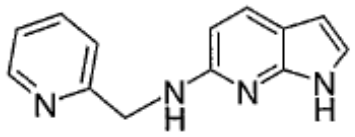


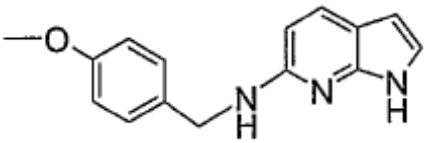


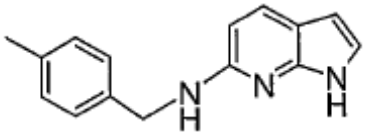


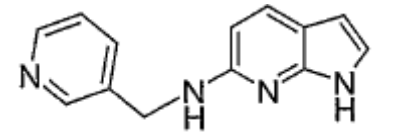




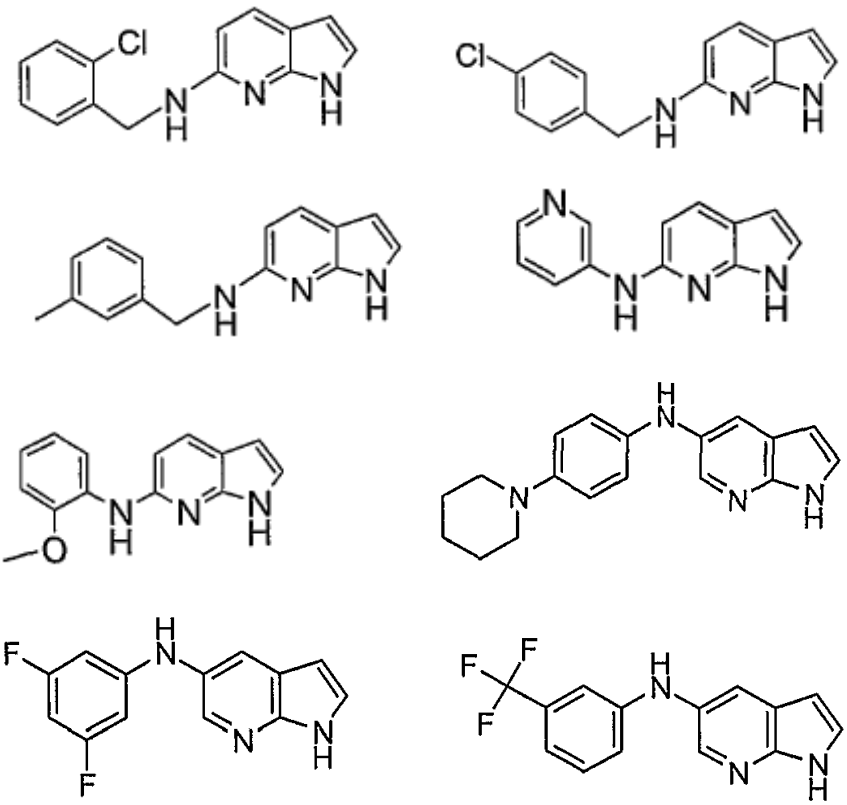


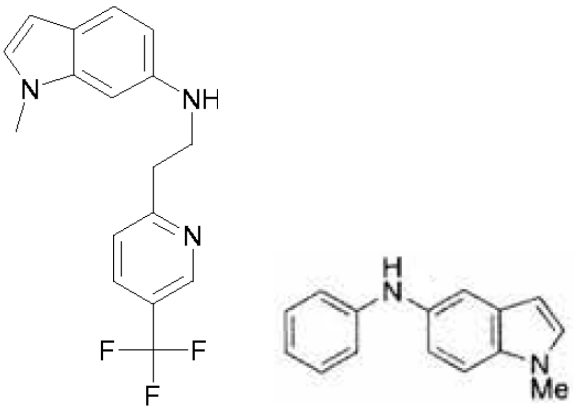




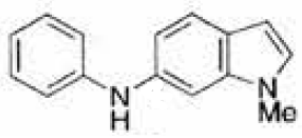








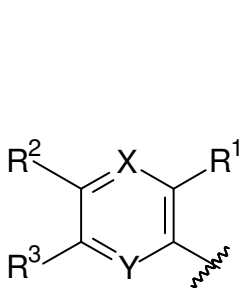
e



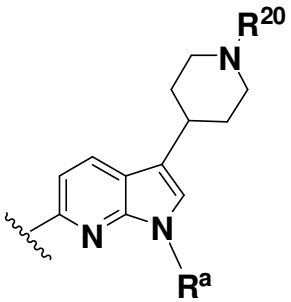
.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que

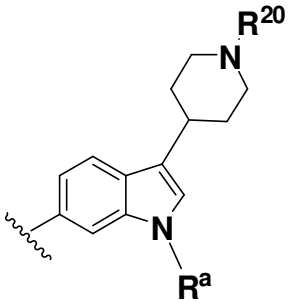
A é selecionado do grupo que consiste de:



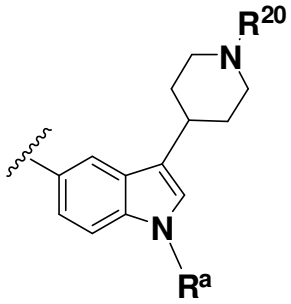
,

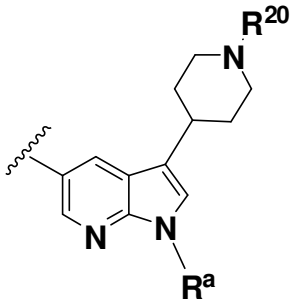


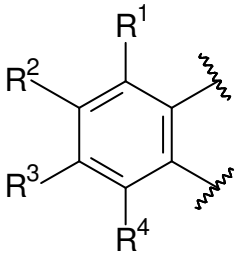
,



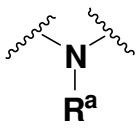
,



,


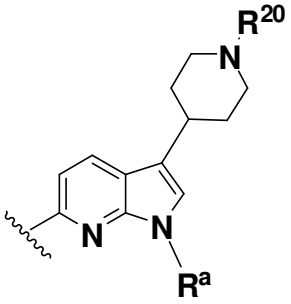
e


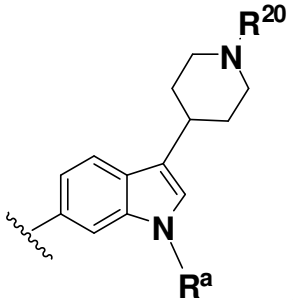
L_1 é

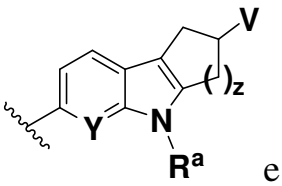


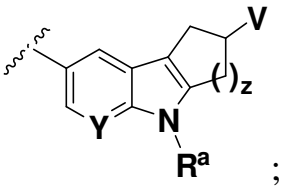
;

B é selecionado do grupo que consiste de:



,


,


e


;

em que:

R^1, R^2, R^3, R^4, R^a, R^{20} e X têm os mesmos significados como definidos na reivindicação 1;

Y é CH ou N

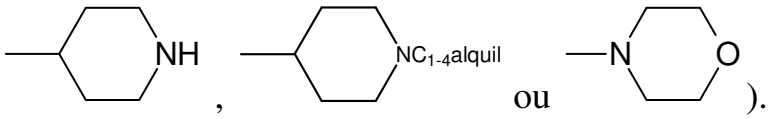
V é ausente ou $NR^{20}R^{21}$ e

z é 1 ou 2.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que L_1 tem a fórmula (a) e preferivelmente p é 0.

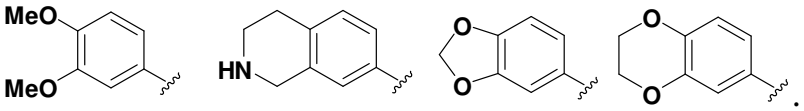
4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que R^1, R^2, R^3 e R^4 são, cada um, independentemente selecionados de hidrogênio, halogênio (tal como F), CN,

CF_3, $CONR^{30}R^{31}$, -O-alquila, heterocicloalquila (tal como



ou).

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que A é selecionado de



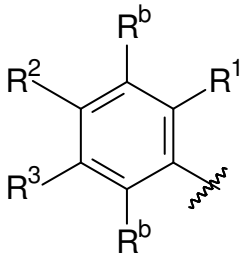
.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que tem a fórmula (I):

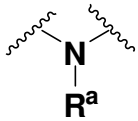
$$A\text{-}L_1\text{-}B \qquad (I)$$

e todos os enantiômeros individuais e misturas enantioméricas, misturas racêmicas e sais farmaceuticamente aceitáveis;

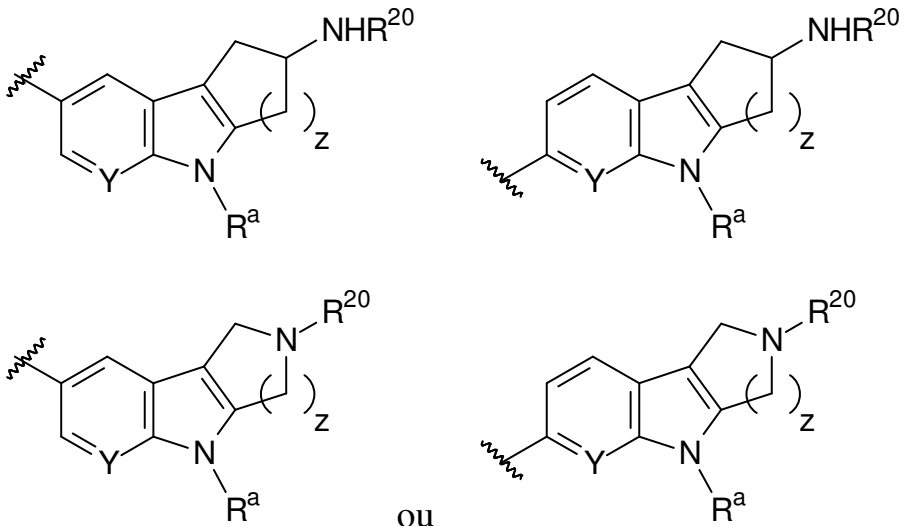
em que A é:



L_1 é:



B é:



ou

em que

R^2 e R^3 são, cada um, independentemente selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, CN, CF_3, $CONR^{30}R^{31}$, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila e heteroarilalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila e heteroarilalquila podem ser opcionalmente substituídos, ou podem, opcionalmente, ser tomados em conjunto e podem formar um anel de 5 ou 6 membros contendo átomos de carbono e opcionalmente um ou dois heteroátomos selecionados de O, S ou N ou uma porção NR^{50} contendo um heteroátomo;

R^1 é hidrogênio ou halogênio;

R^a é hidrogênio ou alquila;

para cada ocorrência, R^b é independentemente selecionado do grupo que consiste de: hidrogênio, halogênio, CN, CF_3, $CONR^{30}R^{31}$, alquila, -O-alquila, -C(O)O-alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e

aminoalquila podem ser opcionalmente substituídas;

para cada ocorrência, R^{30}, R^{31}, R^{20} e R^{21} são, cada um, independentemente selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila podem ser opcionalmente substituídas;

R^{50} é, para cada ocorrência, R^{20}, $S(O)_tNR^{20}R^{21}$, $S(O)_tR^{20}$, $C(O)OR^{20}$, $C(O)R^{20}C(=NR^a)NR^{20}R^{21}$, $C(=NR^{20})NR^{21}R^a$, $C(=NOR^{20})R^{21}$ ou $C(O)NR^{20}R^{21}$;

Y é, cada um, independentemente CH ou N

t é 1 ou 2 e

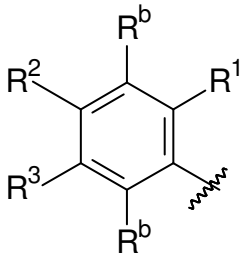
z é 1 ou 2.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que tem a fórmula (I):

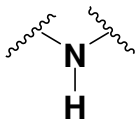
$$A\text{-}L_1\text{-}B \qquad (I)$$

e todos os enantiômeros individuais e misturas enantioméricas, misturas racêmicas e sais farmaceuticamente aceitáveis;

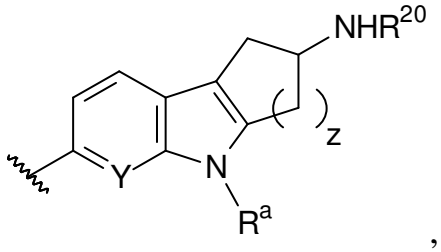
em que A é:



L_1 é:



B é:



,

em que

R^2 e R^3 são, cada um, independentemente selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, CN, CF_3, $CONR^{30}R^{31}$, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila e heteroarilalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila e heteroarilalquila podem ser opcionalmente substituídas, ou podem, opcionalmente, ser tomados em conjunto e podem formar um anel de 5 ou 6 membros contendo átomos de carbono e opcionalmente um ou dois heteroátomos selecionados de O, S ou N ou uma porção NR^{50} contendo um heteroátomo;

R^1 é hidrogênio ou halogênio;

R^a é hidrogênio ou alquila;

para cada ocorrência, R^b é independentemente selecionado do grupo que consiste de: hidrogênio, halogênio, CN, CF_3, $CONR^{30}R^{31}$, alquila, -O-alquila, -C(O)O-alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila podem ser opcionalmente substituídos;

para cada ocorrência, R^{30}, R^{31}, R^{20} e R^{21} são, cada um, independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila,

cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila podem ser opcionalmente substituídas;

R^{50} é, para cada ocorrência, R^{20}, $S(O)_tNR^{20}R^{21}$, $S(O)_tR^{20}$, $C(O)OR^{20}$, $C(O)R^{20}C(=NR^a)NR^{20}R^{21}$, $C(=NR^{20})NR^{21}R^a$, $C(=NOR^{20})R^{21}$ ou $C(O)NR^{20}R^{21}$;

Y é, cada um, independentemente CH ou N;

t é 1 ou 2 e

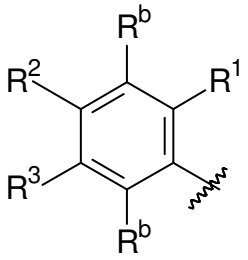
z é 1 ou 2.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que tem a fórmula (I):

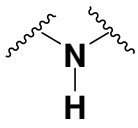
$$A\text{-}L_1\text{-}B \qquad (I)$$

e todos os enantiômeros individuais e misturas enantioméricas, misturas racêmicas e sais farmaceuticamente aceitáveis;

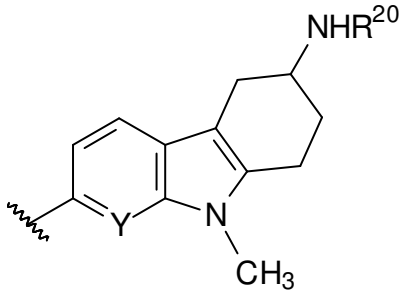
em que A é:



L_1 é:



B é:



em que

R^2 e R^3 são, cada um, independentemente selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, CN, CF_3, $CONR^{30}R^{31}$, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila e heteroarilalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila e heteroarilalquila podem ser opcionalmente substituídas ou podem, opcionalmente, ser tomadas em conjunto e podem formar um anel de 5 ou 6 membros contendo átomos de carbono e opcionalmente um ou dois heteroátomos selecionados de O, S ou N ou uma porção NR^{50} contendo um heteroátomo;

R^1 é hidrogênio ou halogênio;

R^a é hidrogênio ou alquila;

para cada ocorrência, R^b é independentemente selecionado do grupo que consiste de: hidrogênio, halogênio, CN, CF_3, $CONR^{30}R^{31}$, alquila, -O-alquila, -C(O)O-alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila podem ser opcionalmente substituídos;

para cada ocorrência R^{30}, R^{31}, R^{20} e R^{21} são, cada um, independentemente selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila,

cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila, em que alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterocicloalquila, fluoroalquila, heterocicloalquilalquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, arilalquila, heteroarilalquila e aminoalquila podem ser opcionalmente substituídas;

R^{50} é, para cada ocorrência, R^{20}, $S(O)_tNR^{20}R^{21}$, $S(O)_tR^{20}$, $C(O)OR^{20}$, $C(O)R^{20}C(=NR^a)NR^{20}R^{21}$, $C(=NR^{20})NR^{21}R^a$, $C(=NOR^{20})R^{21}$ ou $C(O)NR^{20}R^{21}$;

Y é, cada um, independentemente CH ou N; e

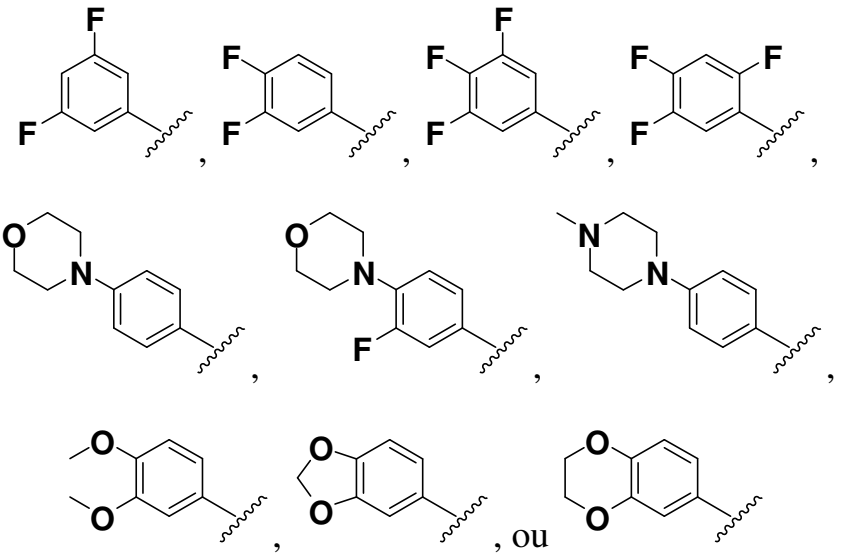
t é 1 ou 2.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que tem a fórmula (I):

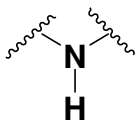
$$A\text{-}L_1\text{-}B \qquad (I)$$

e todos os enantiômeros individuais e misturas enantioméricas, misturas racêmicas e sais farmaceuticamente aceitáveis;

em que A é:

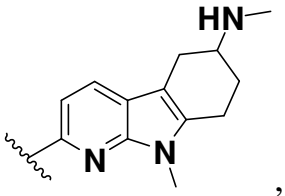
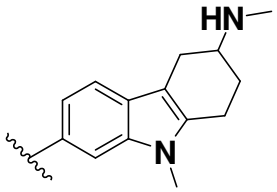


L_1 é:

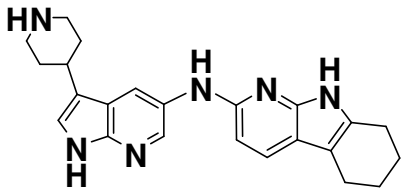
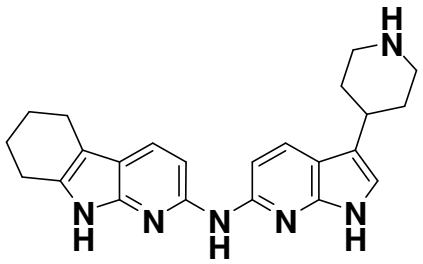
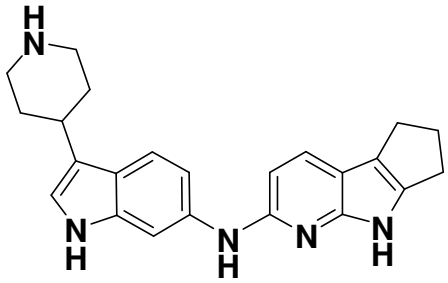
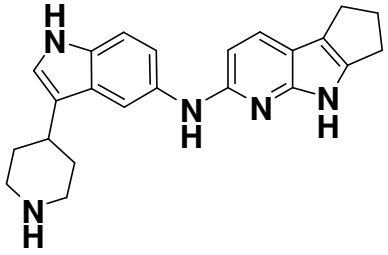
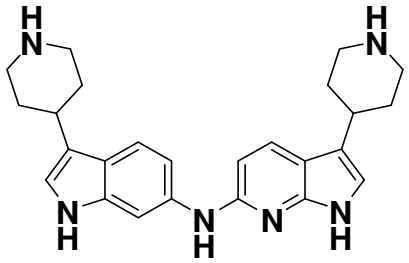
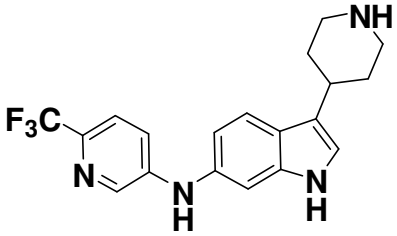
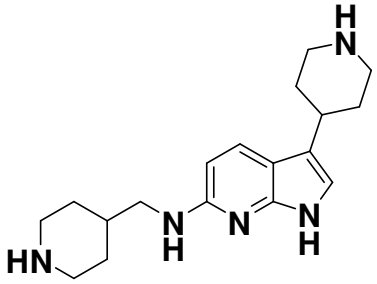
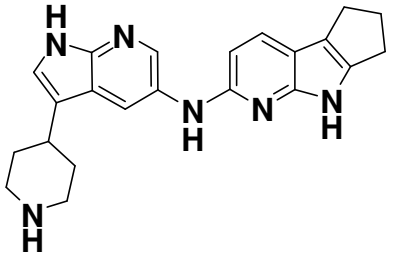


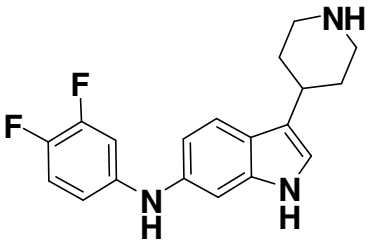
e

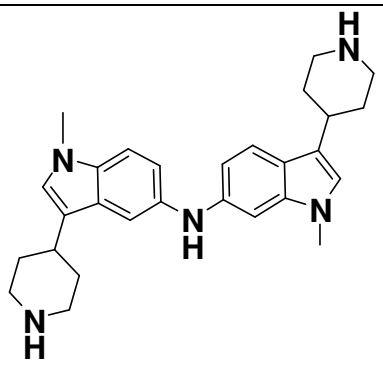
B é:

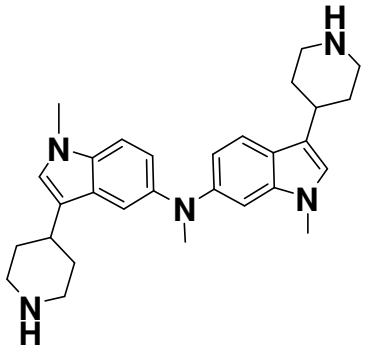

, ou 
.

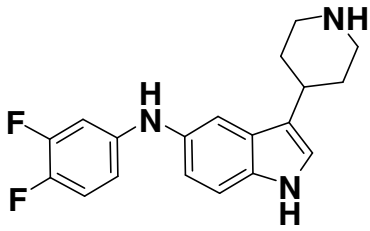
10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado do grupo que consiste de

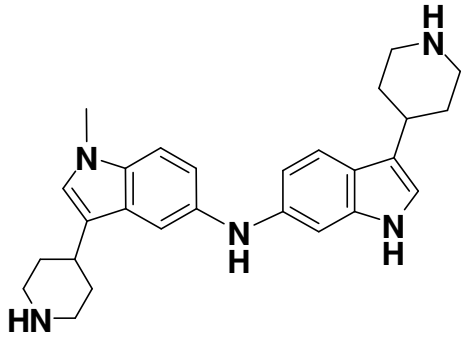
	
	
	
	

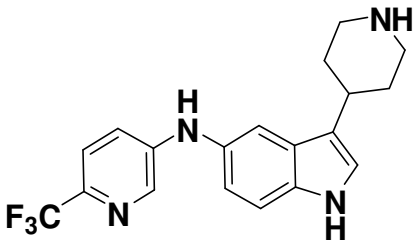


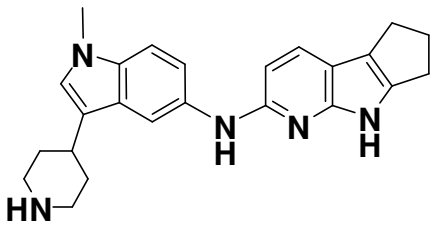


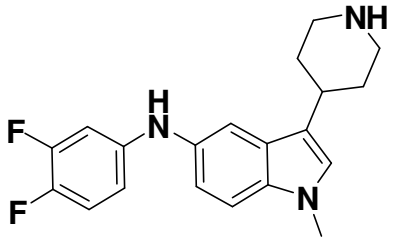


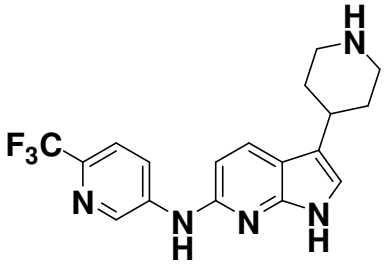


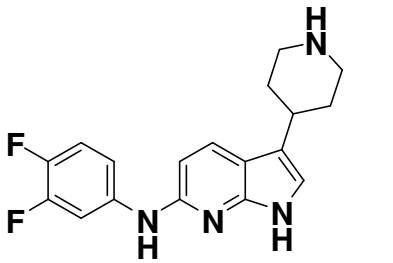


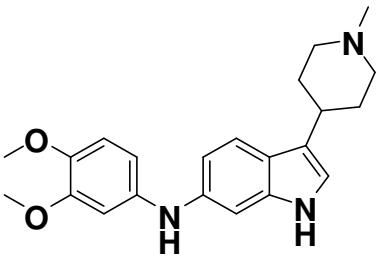


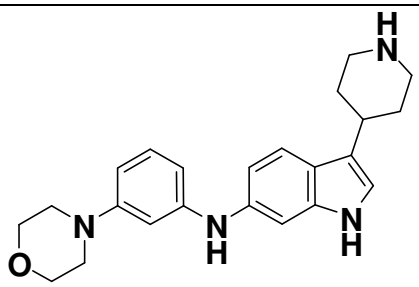


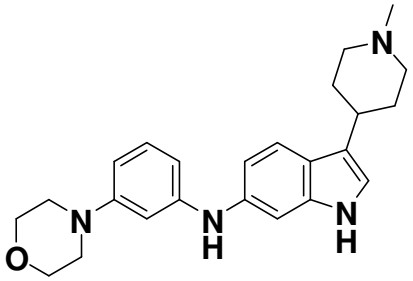


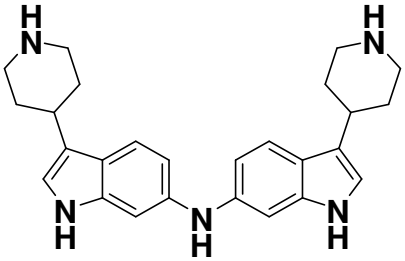


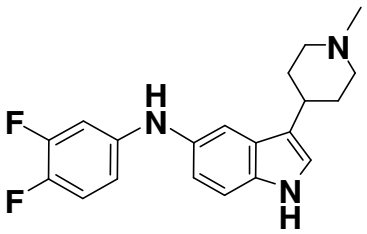


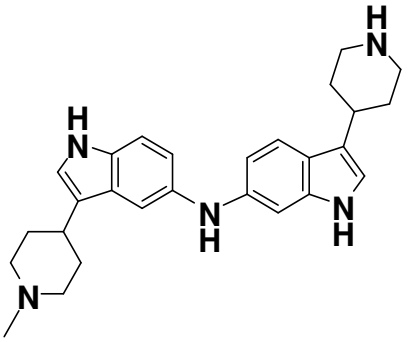


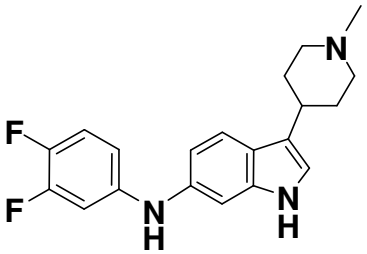


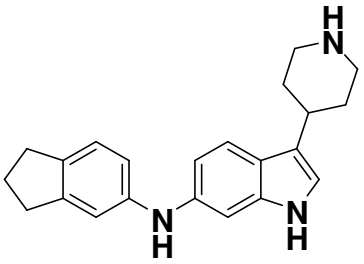


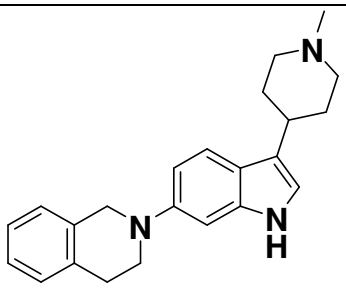


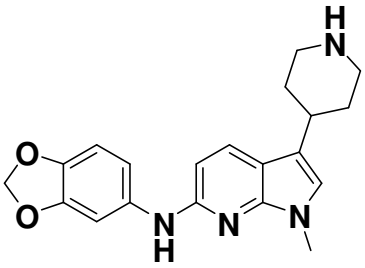


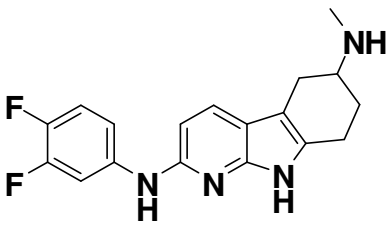


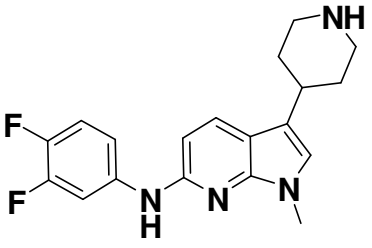


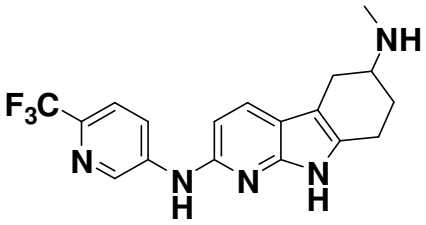
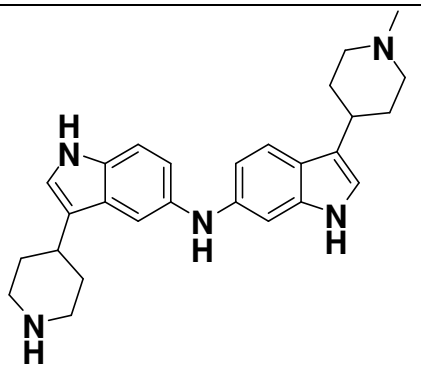
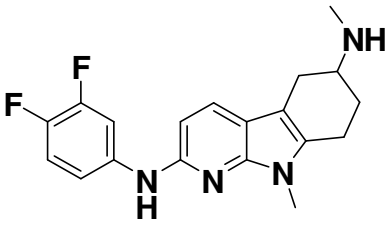
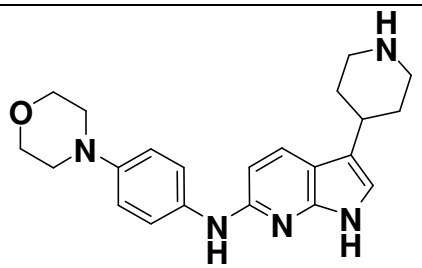
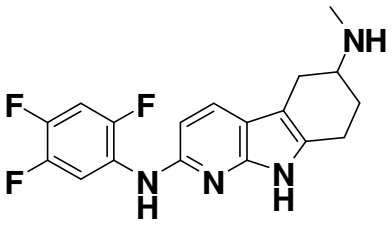
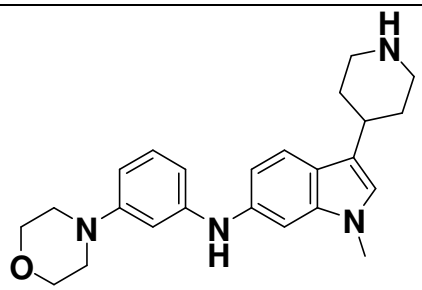
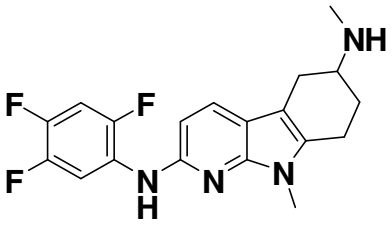
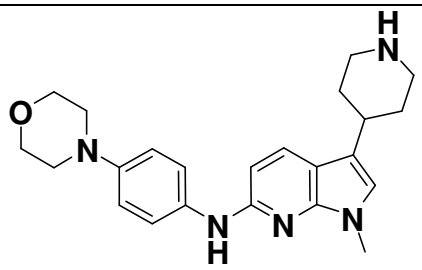
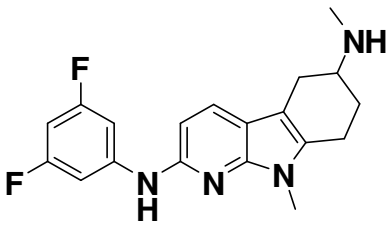
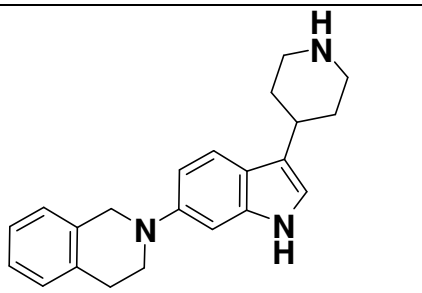
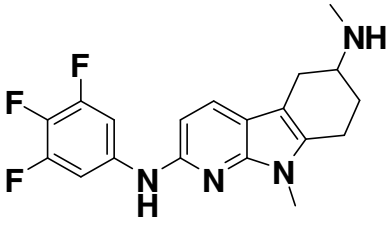
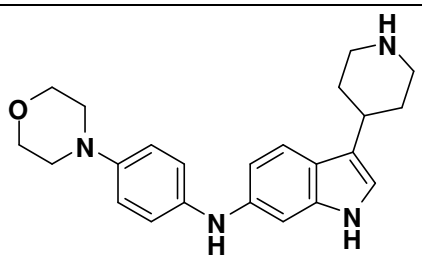


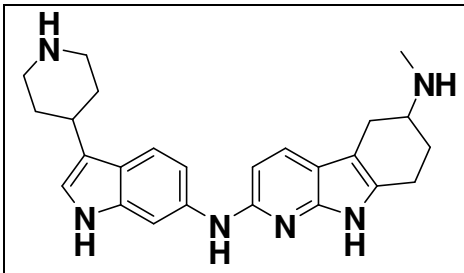


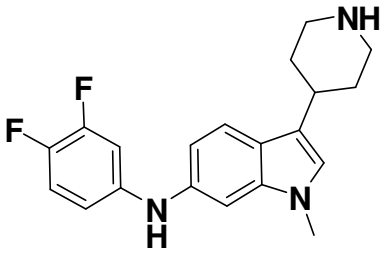


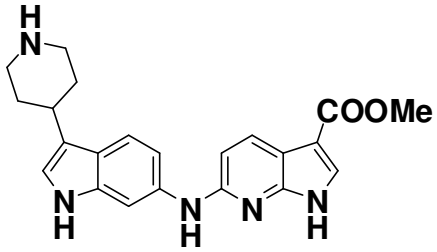


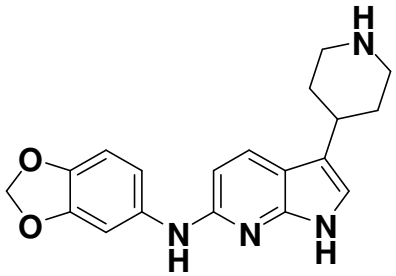


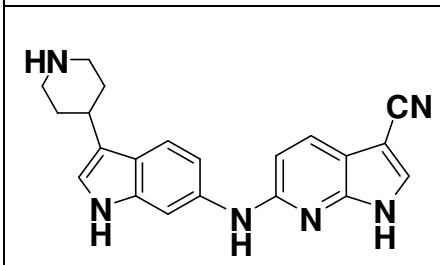
	
	
	
	
	
	

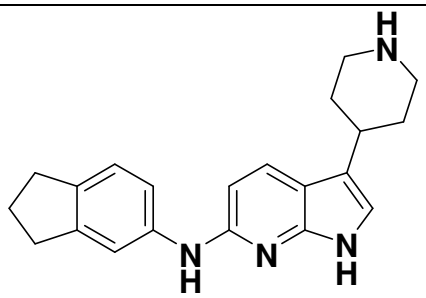


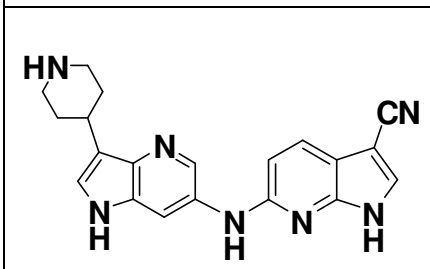


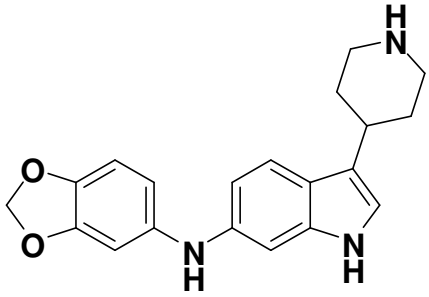


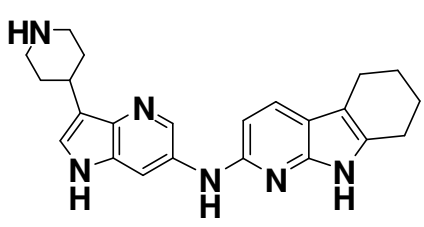


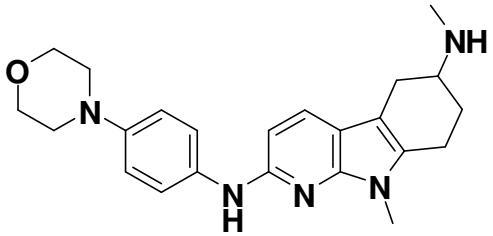


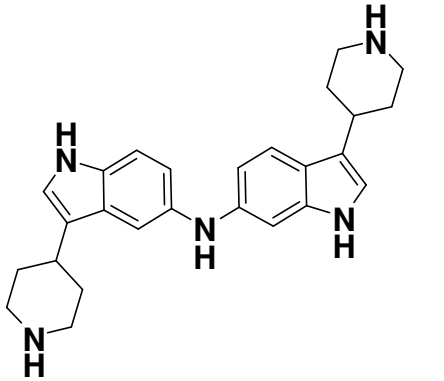


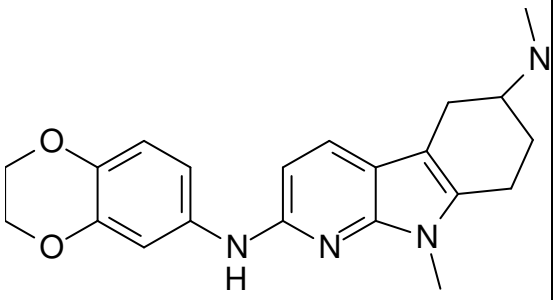


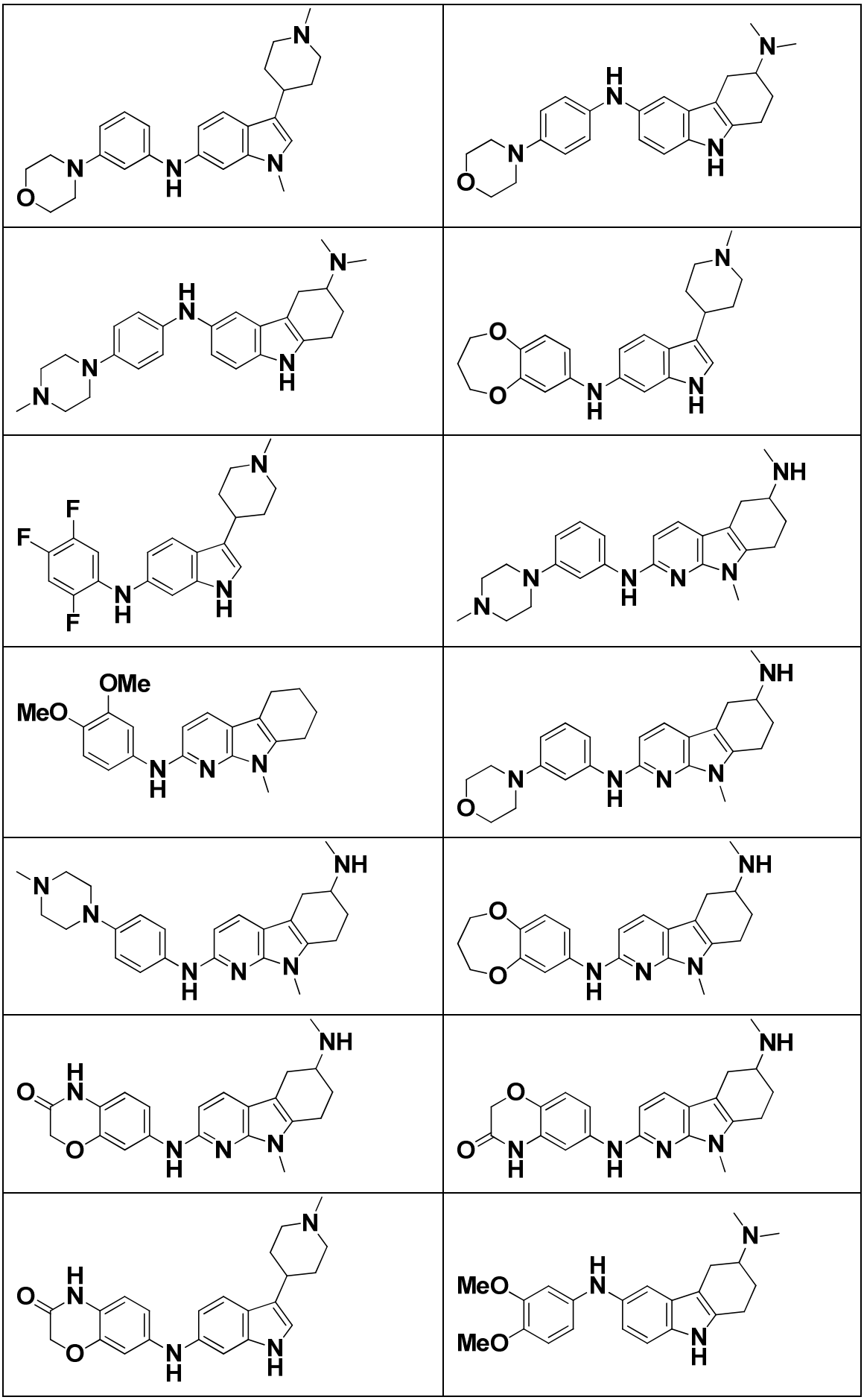


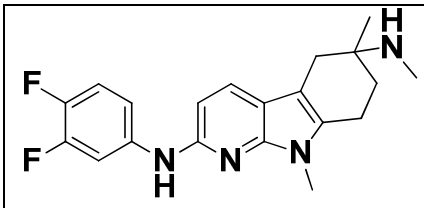
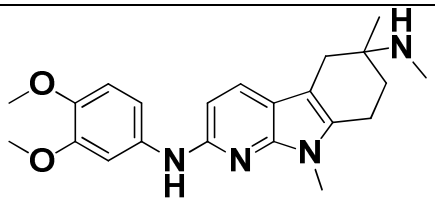
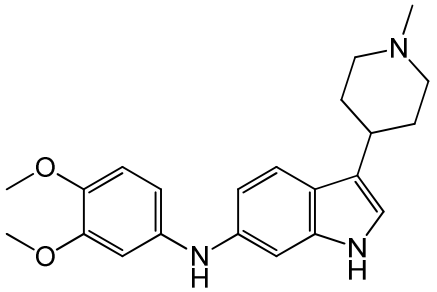
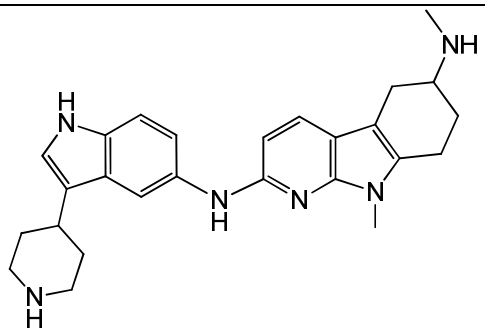
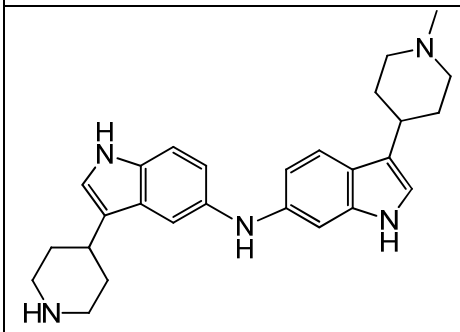
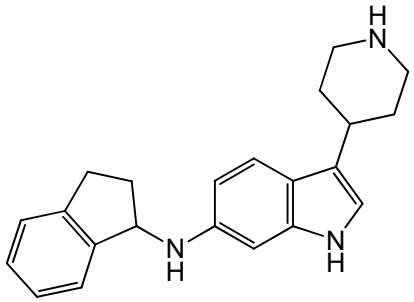
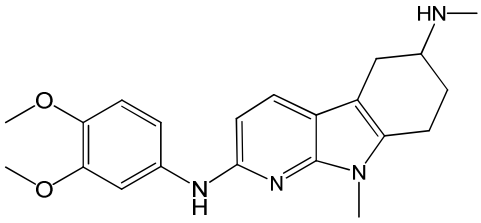
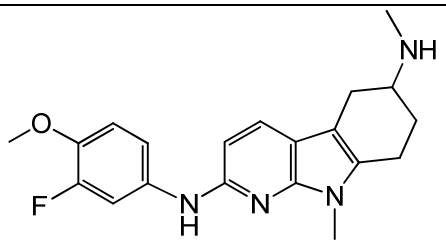
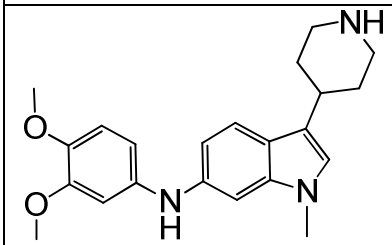
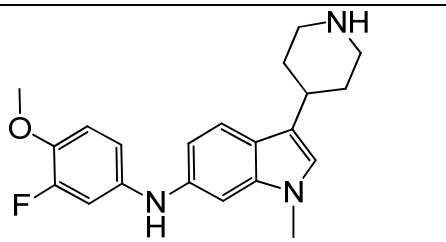
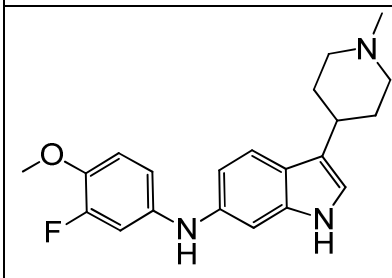
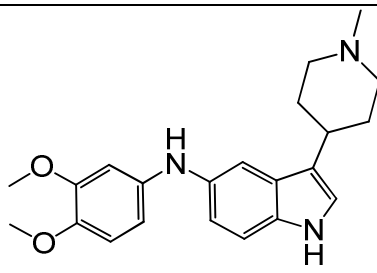


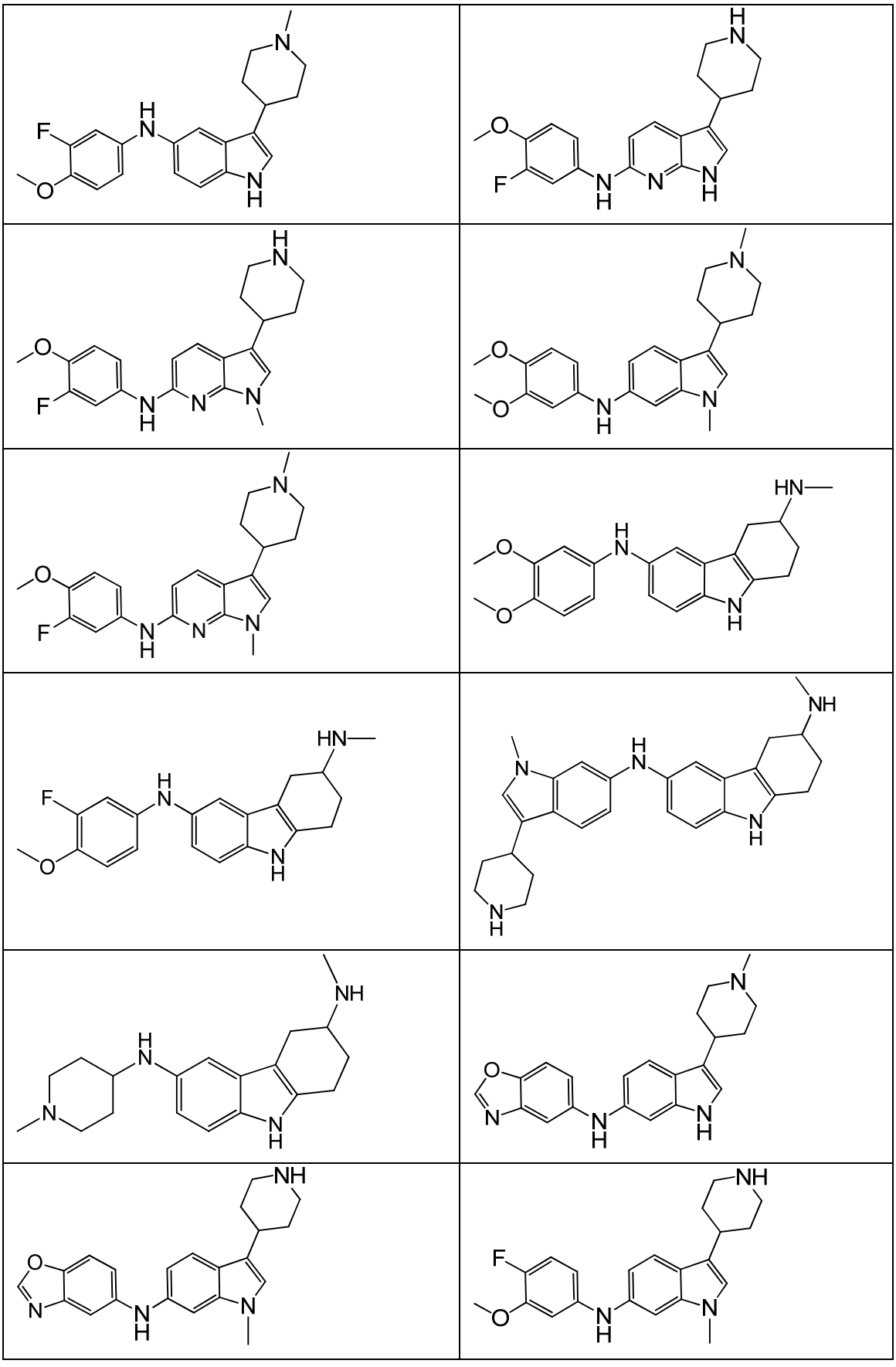


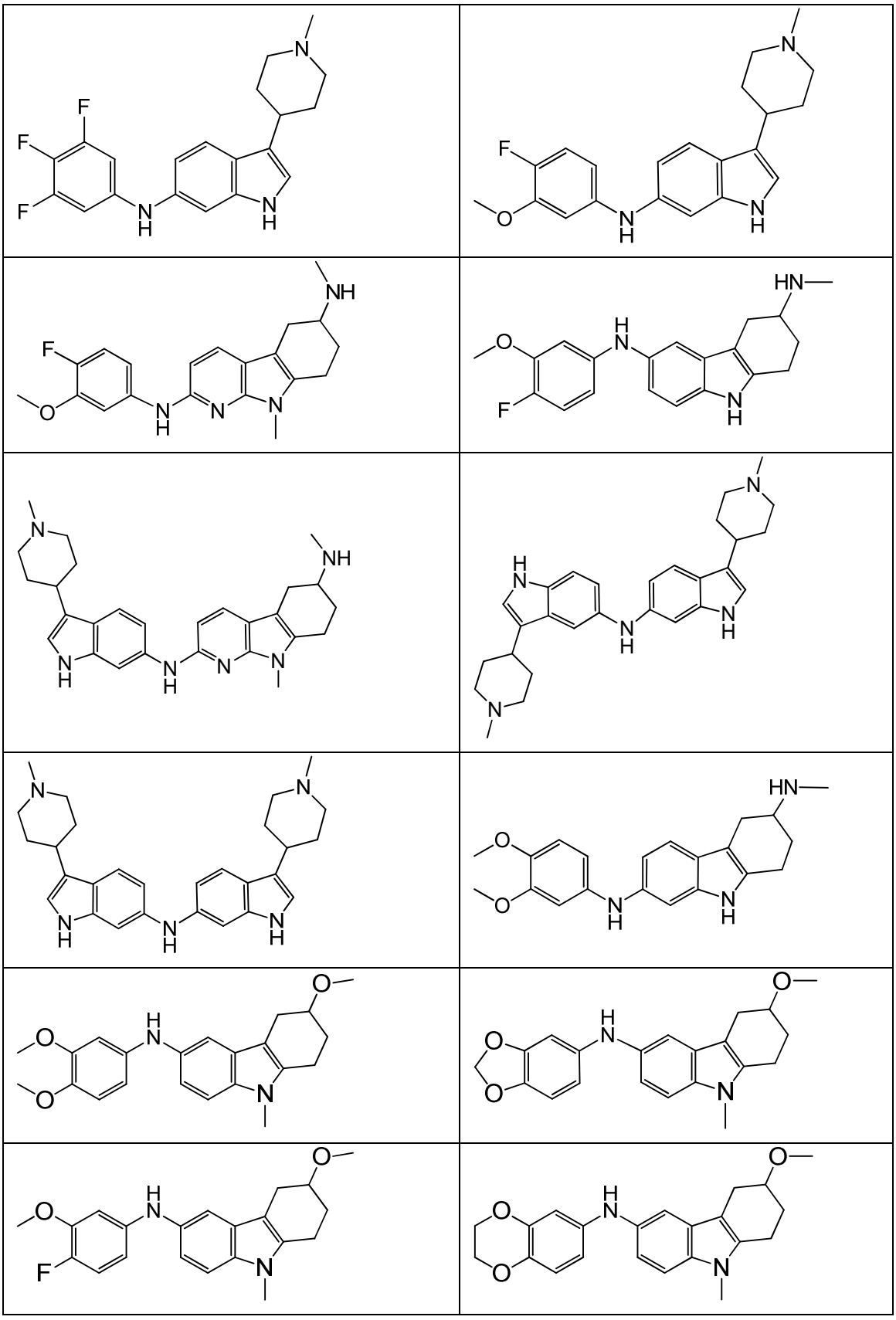


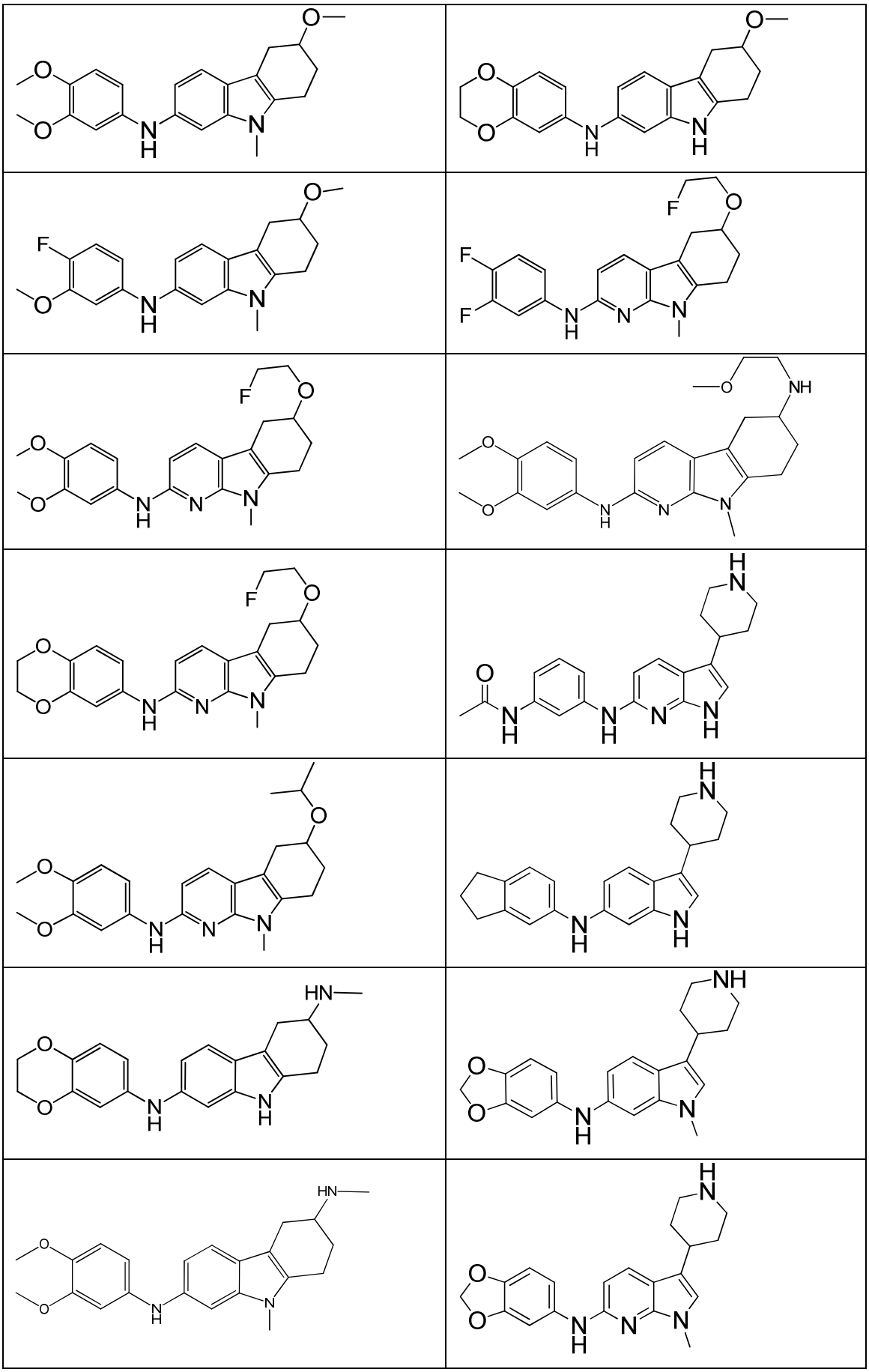


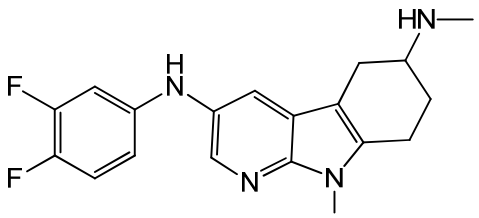
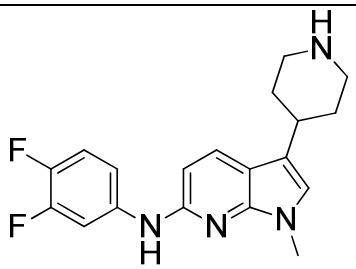
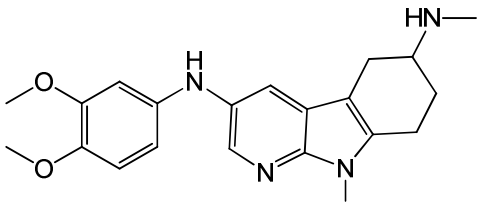
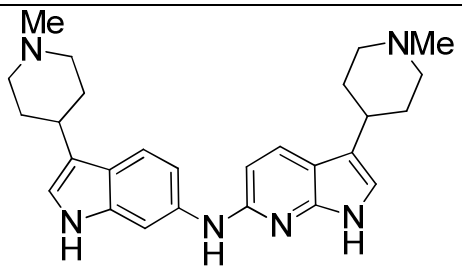
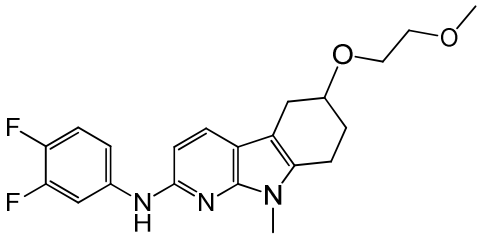
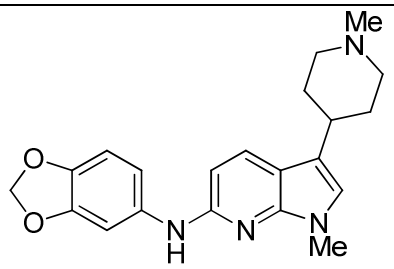
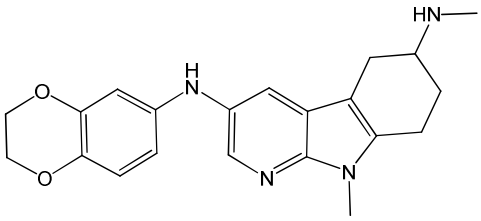
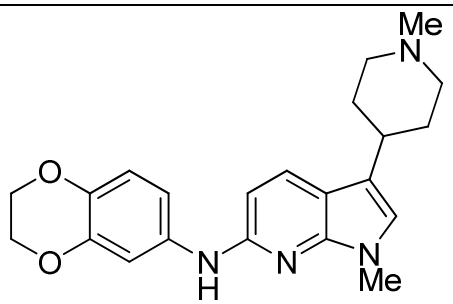
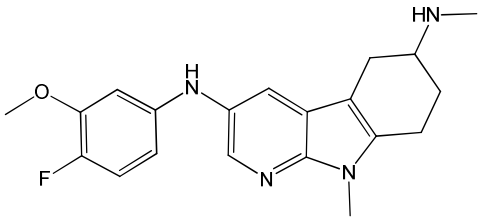
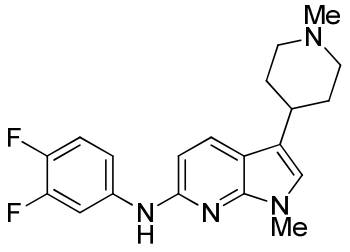
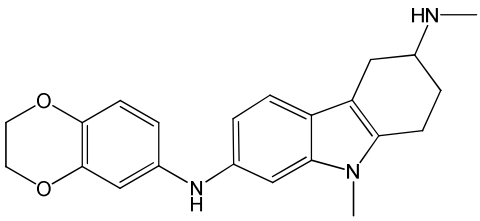
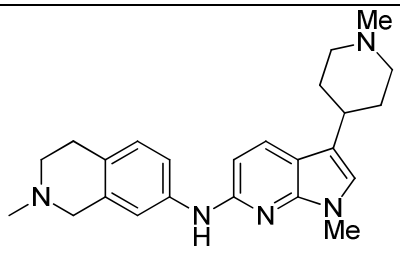


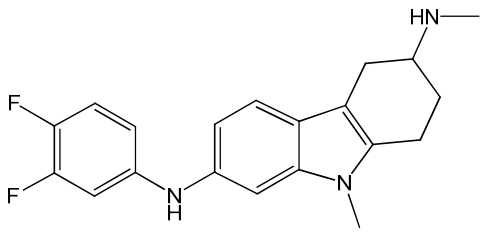
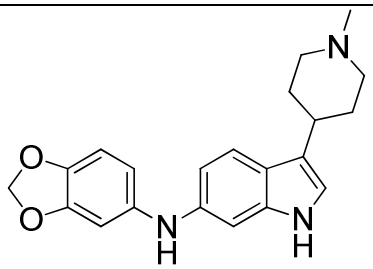
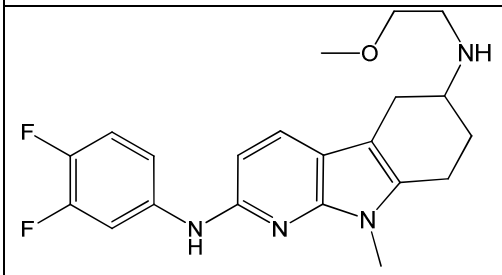
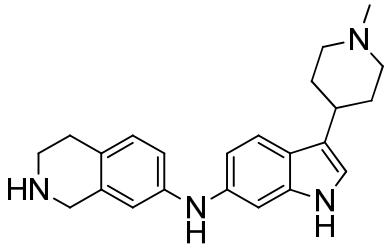
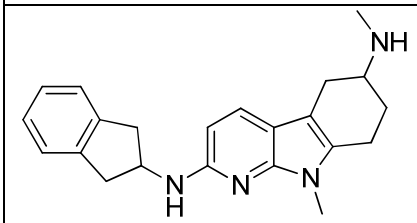
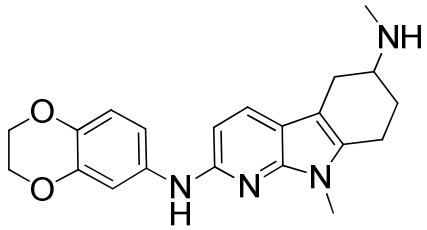
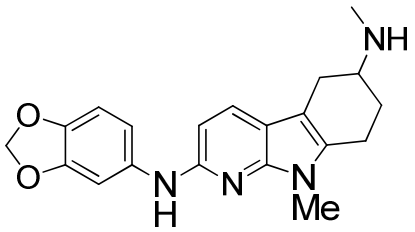
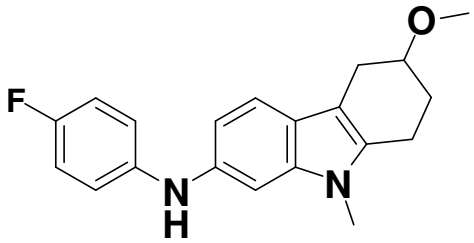
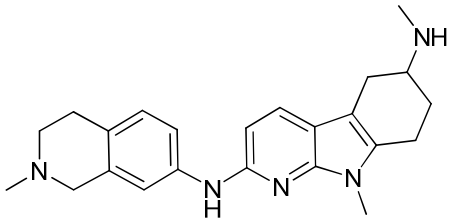
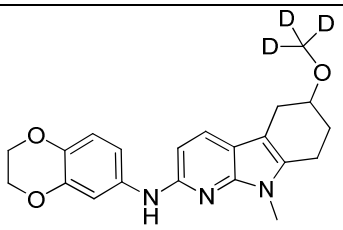
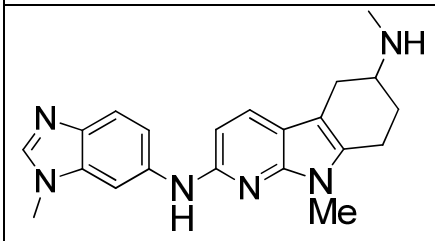
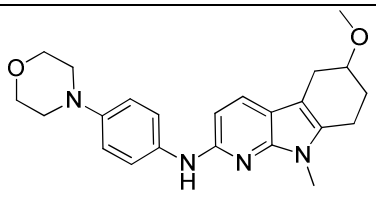
	
	
	
	
	
	

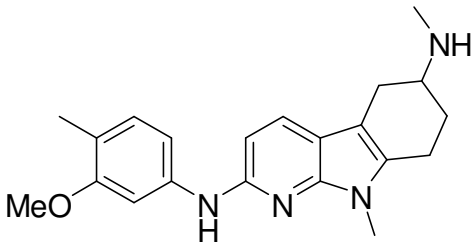
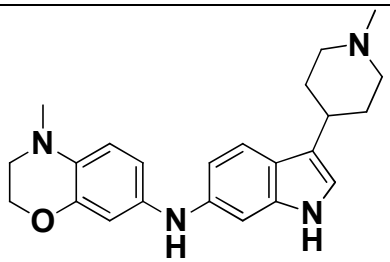
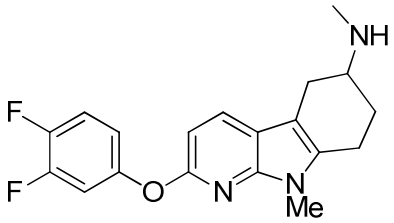
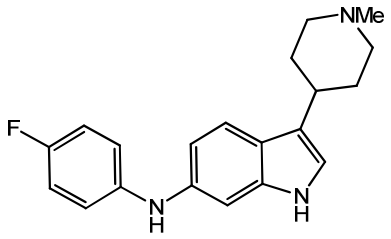
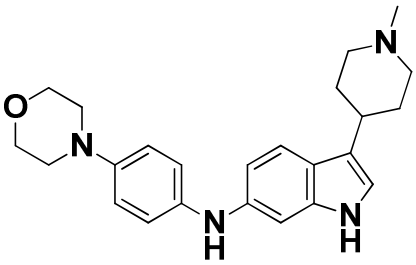
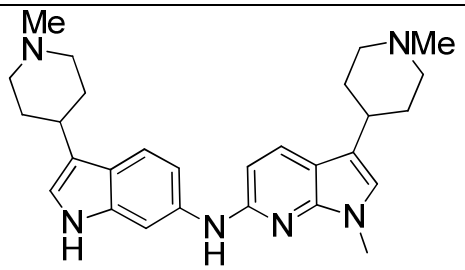
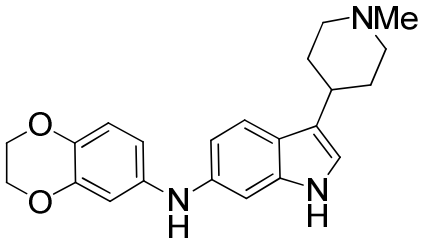
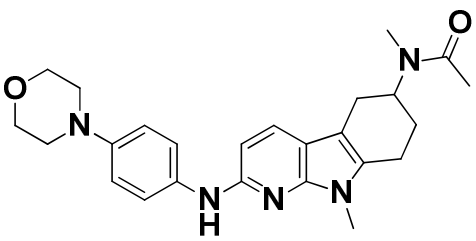
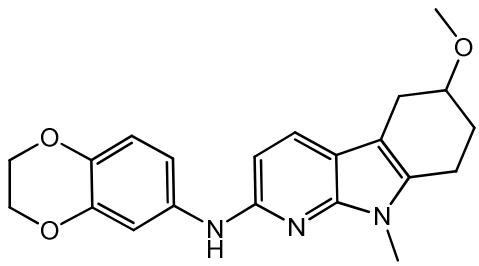
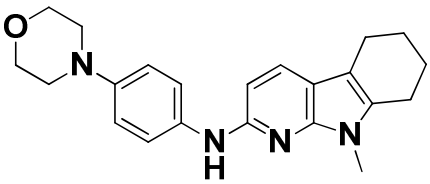
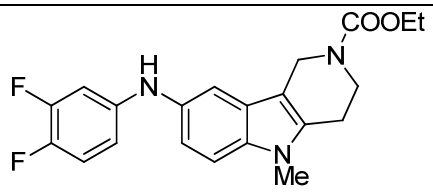


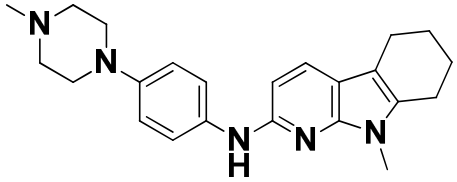
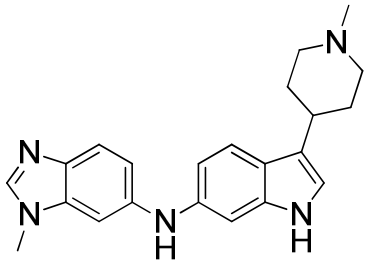
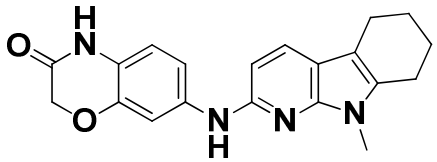
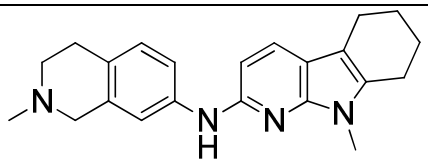
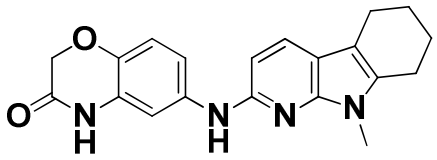
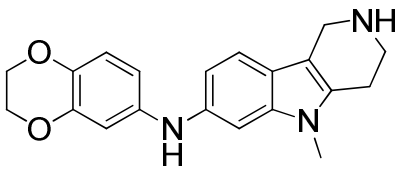
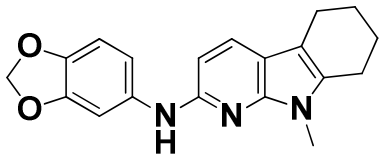
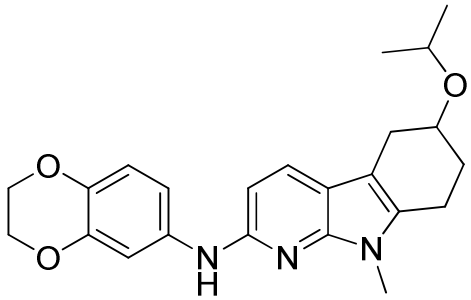
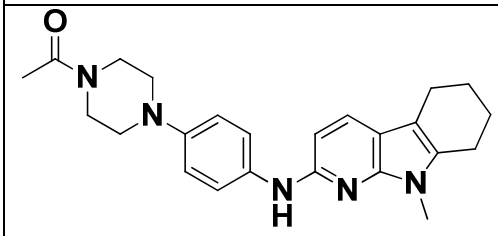
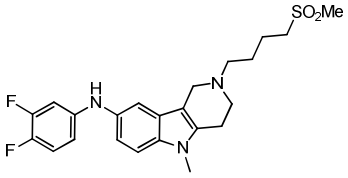
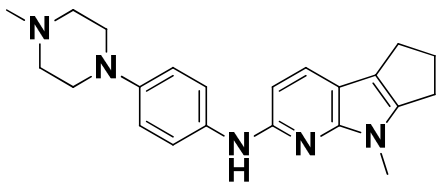
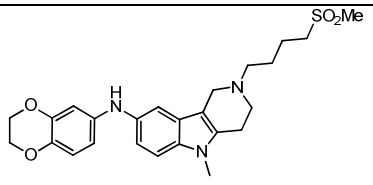


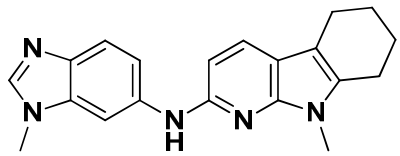
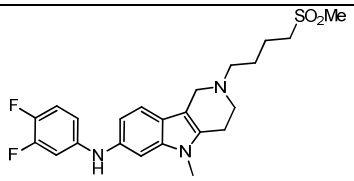
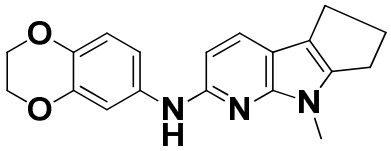
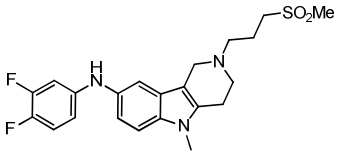
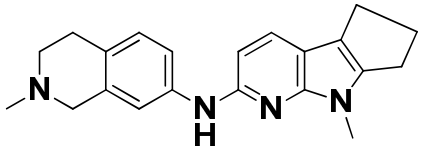
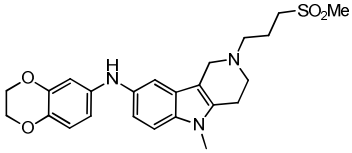
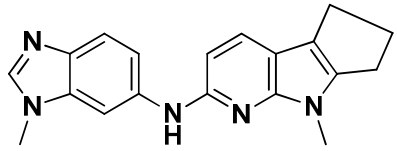
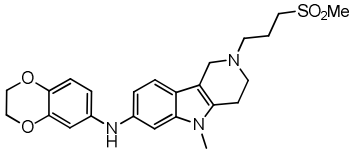
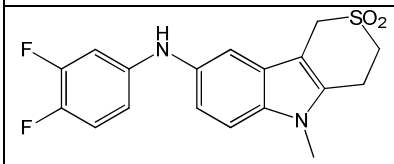
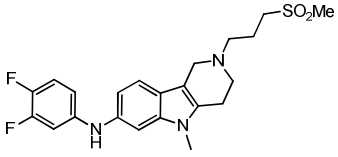
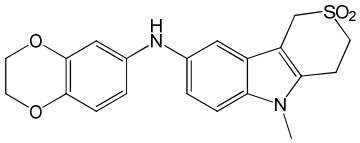
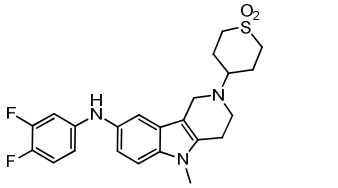
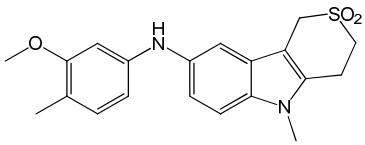
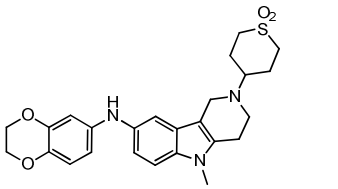
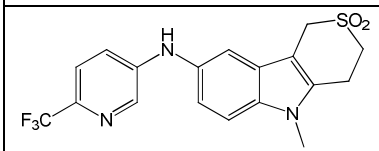
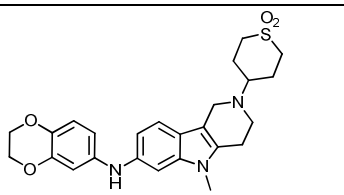
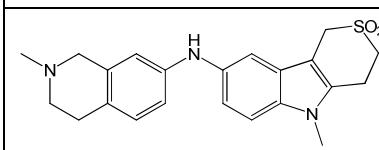
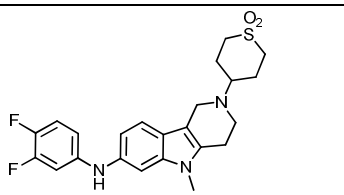


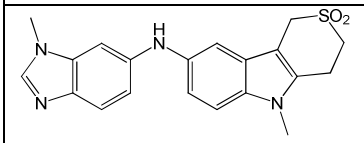
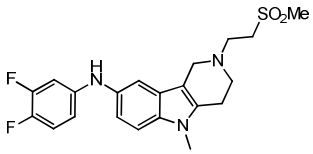
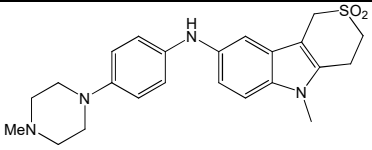
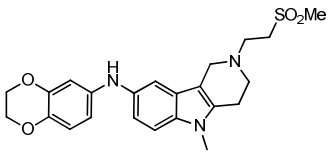
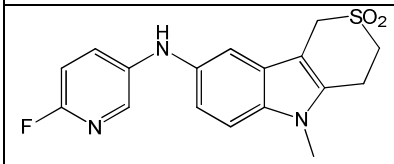
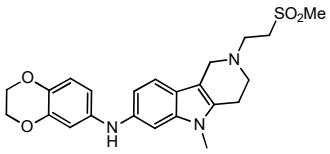
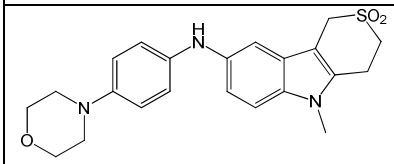
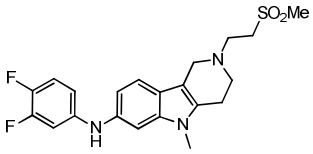
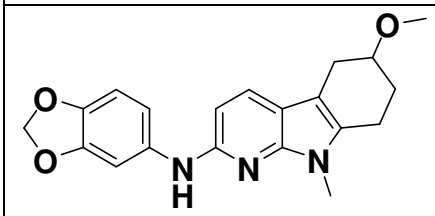
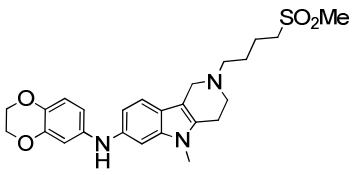
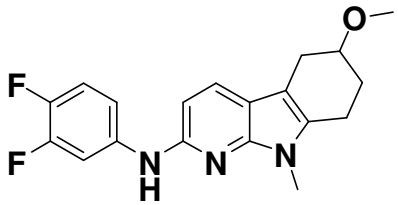
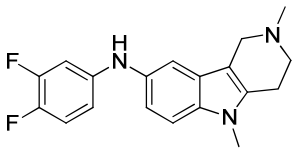
	
	
	
	
	
	

11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, caracterizado pelo fato de que compreende um radionuclídeo.

12. Formulação radiofarmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido na reivindicação 11.

13. Composição farmacêutica, compreendendo o composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizada pelo fato de que a composição farmacêutica ainda compreende opcionalmemete um carregador ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

14. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para tratar ou prevenir uma doença ou condição associada com uma proteína amiloide e/ou semelhante a amiloide, em que a doença é um distúrbio neurológico, selecionado de doença de Alzheimer (AD), demência do corpo de Lewy (LBD), síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditária com amiloidose (tipo Dutch), o complexo de Guam Parkinson-Demência ou deterioração cognitiva branda (MCI); ou em que a doença é paralisia supranuclear progressiva, esclerose múltipla, miosite do corpo de inclusão (IBM), doença de Creutzfeld Jacob, doença de Parkinson, demência relacionada com HIV, esclerose lateral amiotrófica (ALS), miosite do corpo de inclusão (IBM), diabetes tardia, amiloidose cardíaca senil, tumores endócrinos, glaucoma, amiloidose ocular, degeneração retinal primária, degeneração macular (tal como degeneração macular relacionada com a idade (AMD)), agrupamento do nervo ótico, neuropatia ótica, neurite ótica ou distrofia em treliça.

15. Uso, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que o distúrbio neurológico é doença de Alzheimer.

16. Mistura caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11; pelo menos um composto biologicamente ativo adicional selecionado do grupo que consiste de anticorpos, vacinas, compostos contra tensão oxidativa, compostos anti-apoptóticos, queladores metálicos, inibidores de reparo de DNA tal como pirenzepin e metabólitos, ácido 3-amino-1-propanossulfônico (3APS), 1,3-propanodissulfonato (1,3PDS), ativadores de α-secretase, inibidores de β- e γ-secretase, proteínas tau, neurotransmissores, quebradores da lâmina β, atraentes para o ajuste de amiloide beta / anuladores de componentes celulares, inibidores de amiloide beta truncado de terminal N incluindo amiloide beta piroglutamatado 3-42, moléculas anti-inflamatórias

ou inibidores de colinoesterase (ChEIs) tal como tacrina, rivastigmina, donepezila e/ou galantamina, agonistas de M1 e outros medicamentos incluindo qualquer amiloide ou tau que modifica medicamento e suplementos nutritivos; e/ou um carregador farmaceuticamente aceitável e/ou um diluente e/ou um excipiente.

17. Mistura, de acordo com a reivindicação 16, caracterizada pelo fato de que o composto biologicamente ativo adicional é um inibidor de colinoesterase (ChEI).

18. Método de coletar dados para o diagnóstico de uma doença ou condição associadas com amiloide em uma amostra, caracterizado pelo fato de que compreende:

(a) colocar uma amostra, suspeita de conter uma proteína amiloide, em contato com um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11;

(b) permitir que o composto se ligue à proteína amiloide;

(c) detectar o composto ligado à proteína e

(d) correlacionar opcionalmente a presença ou ausência do composto que se liga com a proteína amiloide com a presença ou ausência de proteína amiloide na amostra ou parte corporal específica ou área corporal.

19. Método de determinar a extensão de carga amiloidogênica de placas em um tecido e/ou um fluido corporal, caracterizado pelo fato de que compreende:

(a) fornecer uma amostra representativa do tecido e/ou fluido corporal sob investigação;

(b) testar a amostra quanto à presença de proteína amiloide com um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11;

(c) determinar a quantidade do composto ligado à proteína amiloide e

(d) calcular a carga de placas no tecido e/ou fluido corporal.

20. Método de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que a determinação na etapa (c) é conduzida tal que a presença ou ausência do composto que se liga com a proteína amiloide se correlaciona com a presença ou ausência de proteína amiloide.

21. Método de coletar dados para determinar uma predisposição a uma doença ou condição associada com amiloide em um paciente caracterizado pelo fato de que compreende detectar a ligação específica de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11 a uma proteína amiloide em uma amostra, que compreende as etapas de:

(a) colocar a amostra, suspeita de conter a proteína amiloide, em contato com o composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, cujo composto liga-se especificamente à proteína amiloide;

(b) permitir que o composto se ligue à proteína amiloide para formar um complexo de composto/proteína;

(c) detectar a formação do complexo de composto/proteína;

(d) correlacionar opcionalmente a presença ou ausência do complexo de composto/proteína com a presença ou ausência de proteína amiloide na amostra; e

(e) comparar opcionalmente a quantidade do complexo de composto/proteína a um valor de controle normal.

22. Método de coletar dados para monitorar a doença residual mínima em um paciente seguindo o tratamento com um anticorpo ou uma composição de vacina, caracterizado pelo fato de que o método compreende:

(a) colocar uma amostra, suspeita de conter a proteína amiloide, em contato com um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, cujo composto liga-se especificamente à proteína amiloide;

(b) permitir que o composto se ligue à proteína amiloide para formar um complexo de composto/proteína;

(c) detectar a formação do complexo de composto/proteína;

(d) correlacionar opcionalmente a presença ou ausência do complexo de composto/proteína com a presença ou ausência de proteína amiloide na amostra; e

(e) comparar opcionalmente a quantidade do complexo de composto/proteína a um valor de controle normal.

23. Método de coletar dados para predizer capacidade de reação de um paciente sendo tratado com um anticorpo ou uma composição de vacina, caracterizado pelo fato de que compreende:

(a) colocar uma amostra em contato com um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, cujo composto liga-se especificamente à proteína amiloide;

(b) permitir que o composto se ligue à proteína amiloide para formar um complexo de composto/proteína;

(c) detectar a formação do complexo de composto/proteína;

(d) correlacionar opcionalmente a presença ou ausência do complexo de composto/proteína com a presença ou ausência de proteína amiloide na amostra ou parte corporal específica ou área corporal; e

(e) comparar opcionalmente a quantidade do complexo de composto/proteína a um valor de controle normal.

24. Kit de teste para a detecção e/ou diagnóstico de uma doença ou condição associada com amiloide, caracterizado pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11.

25. Uso do composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que é para a preparação de um medicamento para tratar ou prevenir uma doença ocular ou condição

associada com uma anormalidade/mudança patológica no tecido do sistema visual, particularmente associados com uma anormalidade/mudança patológica relacionada com amiloide beta no tecido do sistema visual, selecionada do grupo que consiste de degradação neuronal, déficits visuais corticais, glaucoma, catarata devido à deposição de beta-amiloide, amiloidose ocular, degeneração retinal primária, degeneração macular, por exemplo, degeneração macular relacionada com a idade, agrupamento do nervo ótico, neuropatia ótica, neurite ótica e distrofia em treliça.

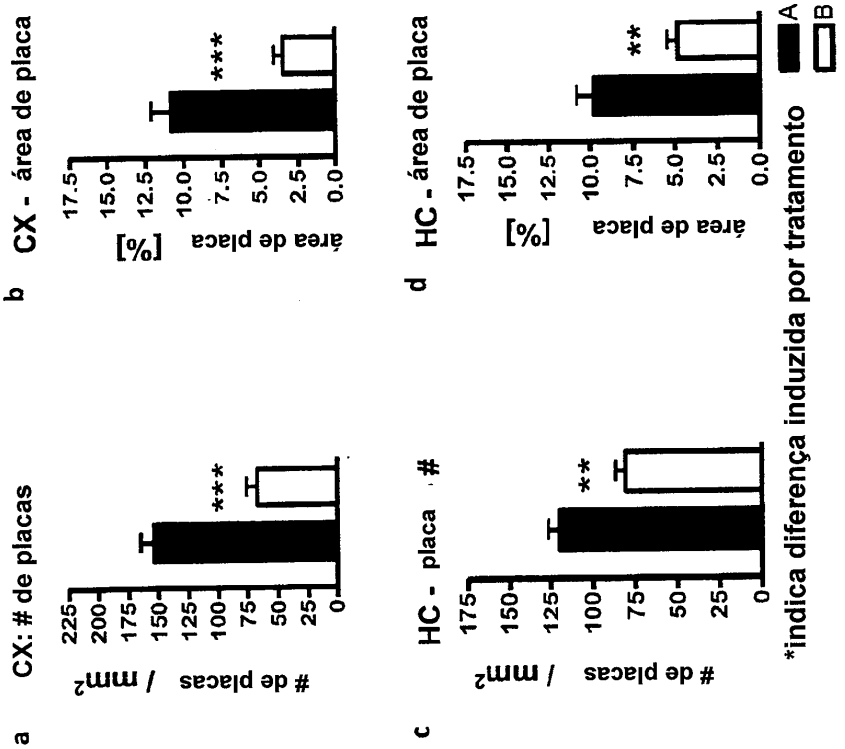

a CX: # de placas
de placas / mm²
225
200
175
150
125
100
75
50
25
0
***
b CX - área de placa
área de placa [%]
17.5
15.0
12.5
10.0
7.5
5.0
2.5
0.0
***
c HC - placa #
de placas / mm²
175
150
125
100
75
50
25
0
**
d HC - área de placa
área de placa [%]
17.5
15.0
12.5
10.0
7.5
5.0
2.5
0.0
**
*indica diferença induzida por tratamento
A
B

Figura 1

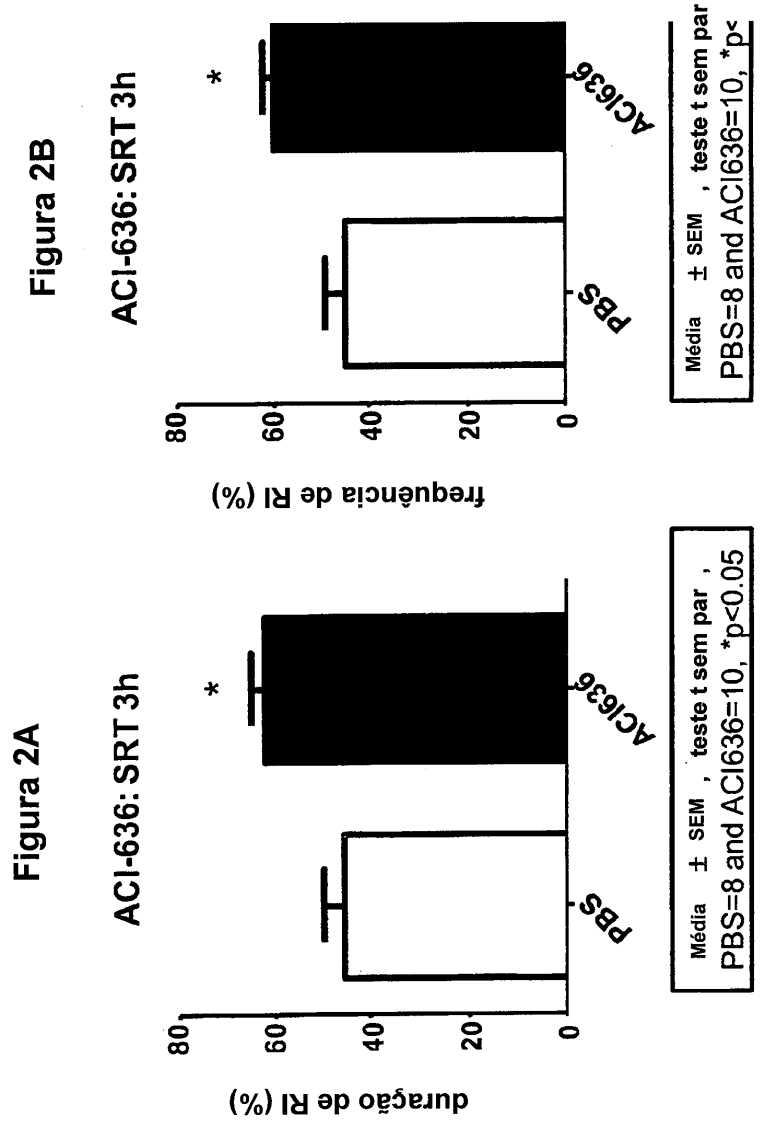
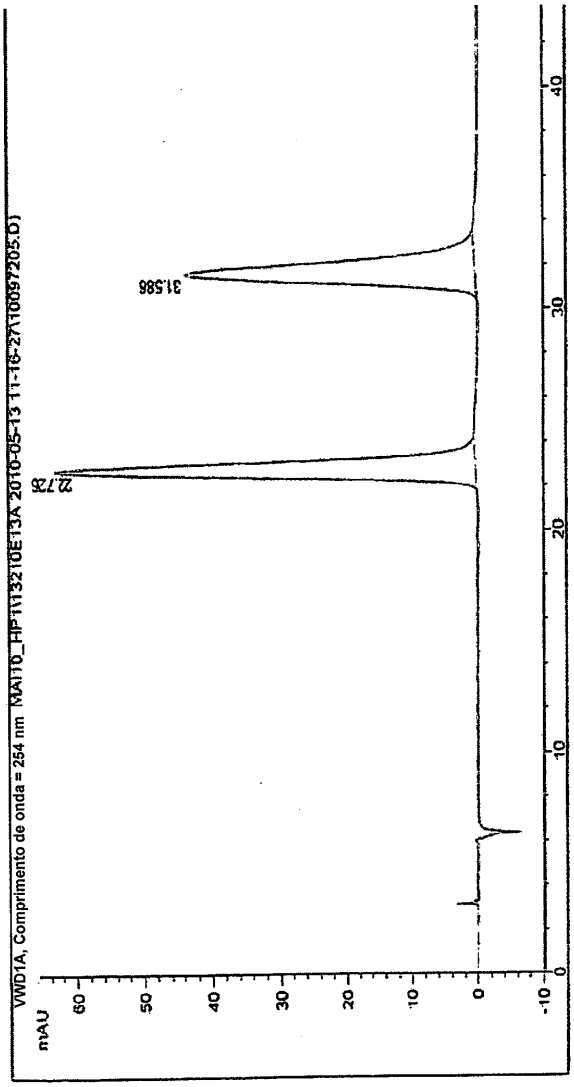

Figura 2A
ACI-636: SRT 3h
duração de RI (%)
0
20
40
60
80
PBS
ACI636
*
Média ± SEM , teste t sem par ,
PBS=8 and ACI636=10, *p<0.05
Figura 2B
ACI-636: SRT 3h
frequência de RI (%)
0
20
40
60
80
PBS
ACI636
*
Média ± SEM , teste t sem par
PBS=8 and ACI636=10, *p<

Figura 2



#	Medida R	Pea	Largura	Área	Altura	Área %
1	22.726	BB	0.698	2831.936	63.023	48.352
2	31.586	BB	0.989	2799.892	43.484	47.804
3	45.180	BB	1.052	225.141	2.565	3.844

Figura 3

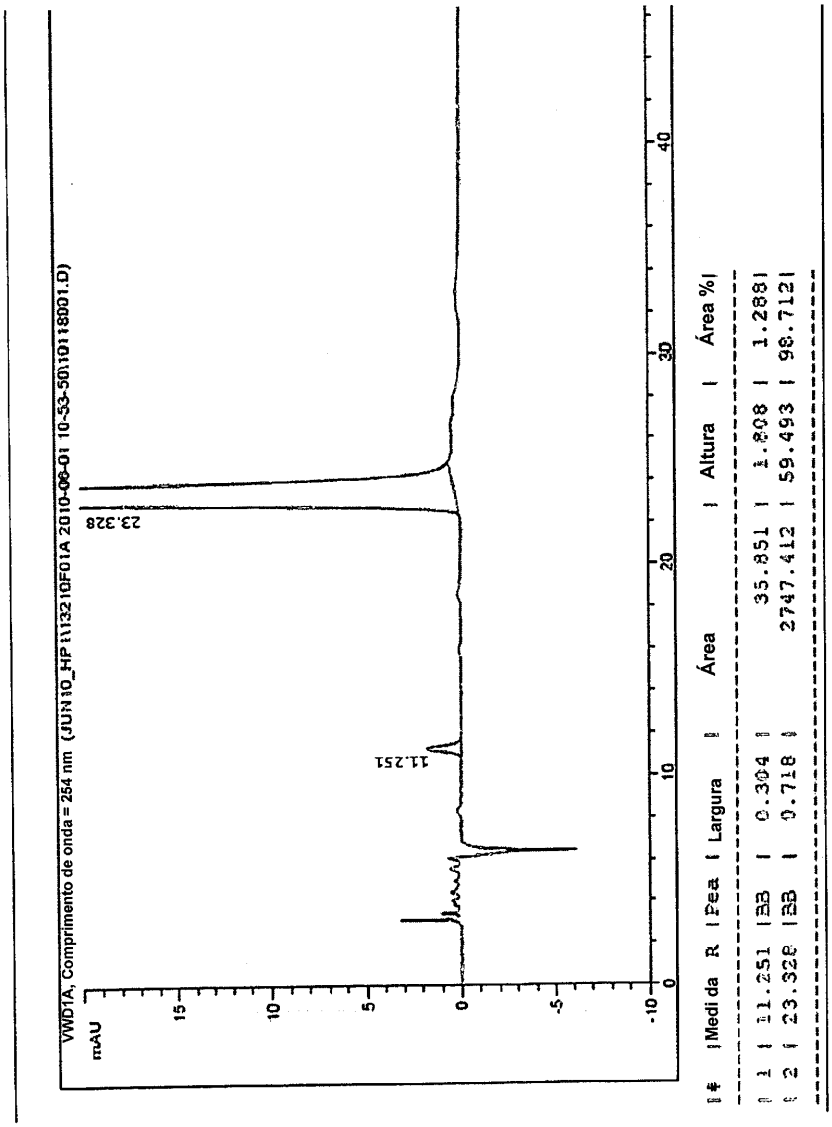

VWD1A, Comprimento de onda = 254 nm (JUN10_HP1\1321GF01A 2010-06-01 10-53-50\1018001.D)
mAU
23.328
11.251
15
10
5
0
-5
-10
0
10
20
30
40
| Medida R | Pea | Largura | Área | Altura | Área %
1 | 11.251 | BB | 0.304 | 35.851 | 1.808 | 1.288
2 | 23.328 | BB | 0.718 | 2747.412 | 59.493 | 98.712

Figura 4

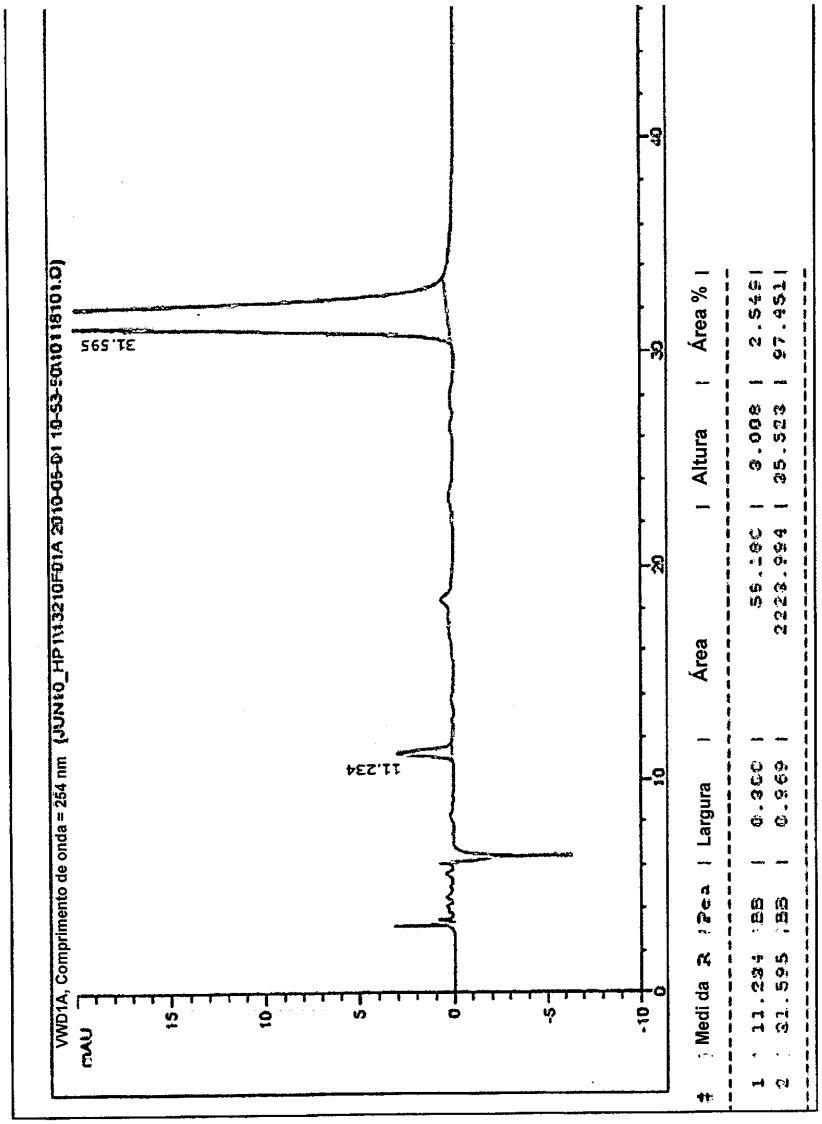

VWD1A, Comprimento de onda = 254 nm (JUN10_HP1\13210F01A 2010-06-01 10-53-50\10118101.D)
mAU
31.595
11.234
15
10
5
0
-5
-10
0
10
20
30
40
| Medida R Área | Largura | Área | Altura | Área %
1 | 11.234 BB | 0.300 | 55.180 | 3.008 | 2.548
2 | 31.595 BB | 0.969 | 2223.994 | 35.523 | 97.451

Figura 5

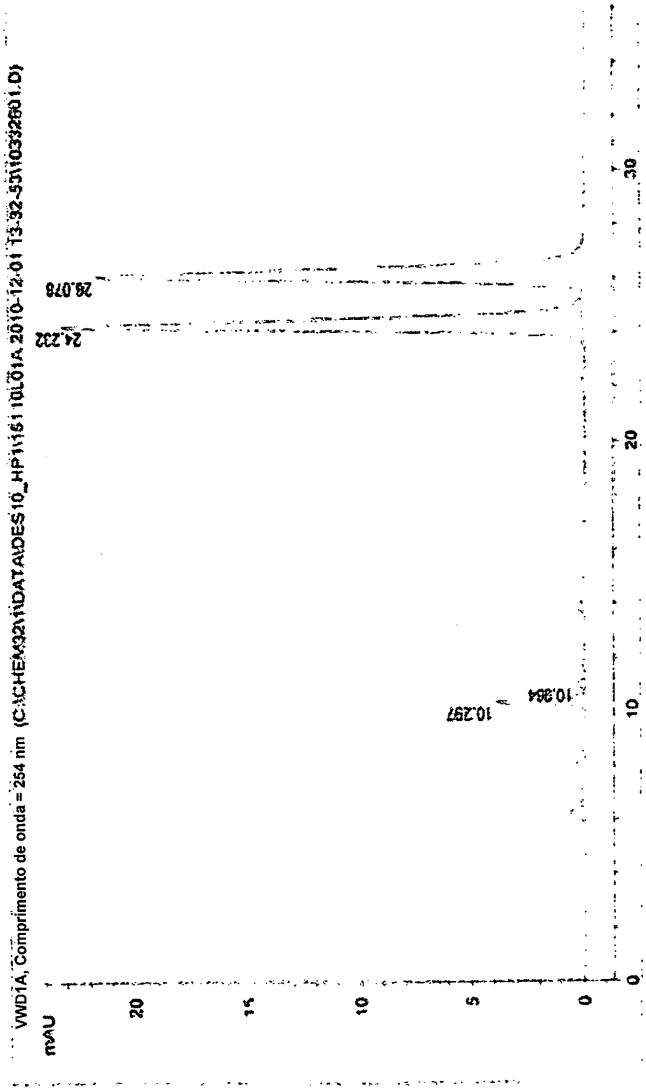

VWD1A, Comprimento de onda = 254 nm (C:\CHEM32\1\DATA\DES10_HP1\1561101L01A 2010-12-01 13-32-55\1033201.D)
mAU
20
15
10
5
0
24.232
26.078
10.384
10.297
0
10
20
30
Medi da
Largura
Área
Altura
Área %
1 10.297 BMM 0.385 42.768 3.858 3.0871
2 10.964 BMM 0.403 3.206 0.269 0.2311
3 24.232 BBB 0.446 671.945 23.107 48.4951
4 26.078 BBA 0.415 667.668 21.452 48.1871

Figura 6

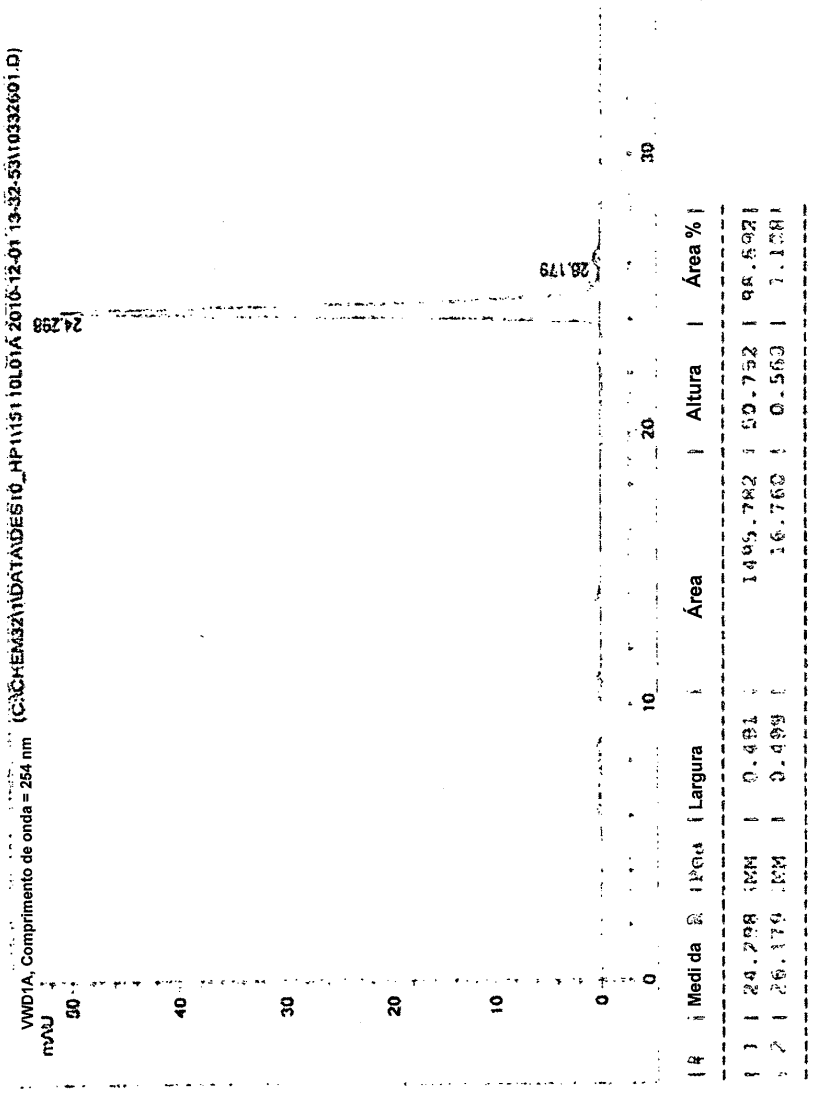

VWD1A, Comprimento de onda = 254 nm
mAU
24.298
26.179
Área
Altura
Área %
1495.782
16.760
0.560
98.592
1.408

Figura 7

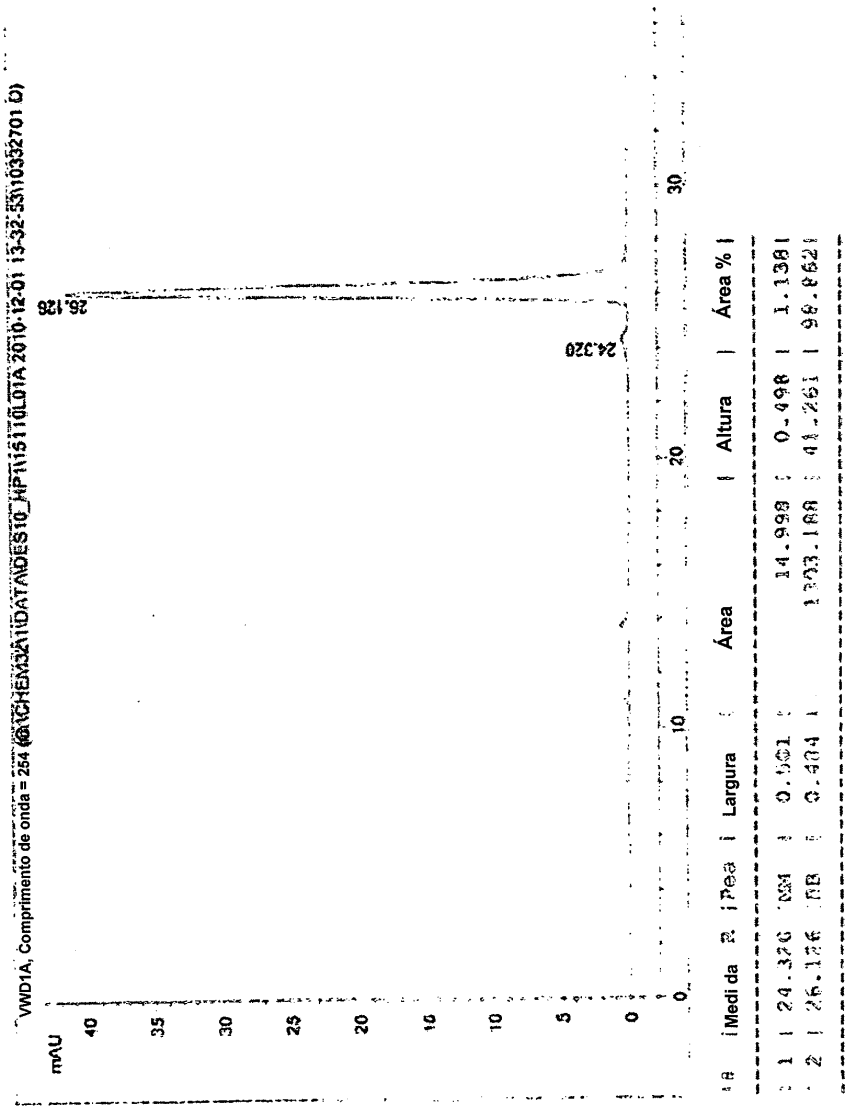
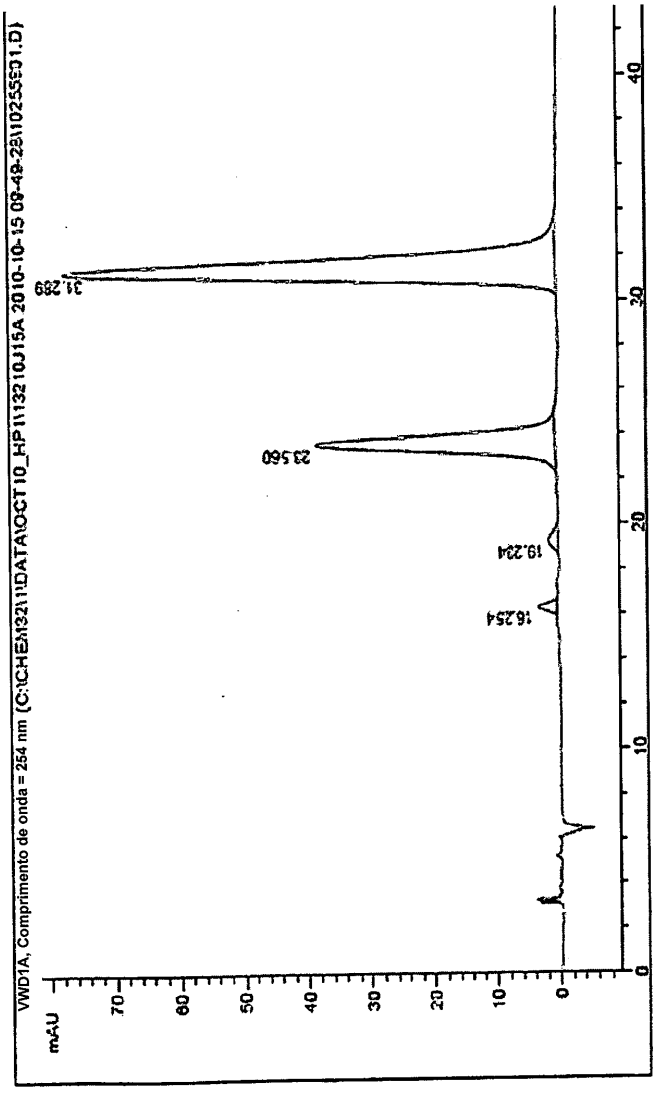

VWD1A, Comprimento de onda = 264
mAU
40
35
30
25
20
15
10
5
0
24.320
0
10
20
30
Medida
Largura
Área
Altura
Área %
1 24.320 MM 0.961 14.998 0.498 1.1381
2 26.126 BB 0.404 1303.168 41.261 98.8621

Figura 8



#	Medi da	R	Pea	Largura	Área	Altura	Área %
1	16.254	MM		0.386	73.676	3.179	1.0911
2	19.234	MM		0.775	73.864	1.588	1.0941
3	23.560	BB		0.790	1920.937	38.020	28.4521
4	31.289	BB		0.934	4682.885	77.494	69.3631

Figura 9

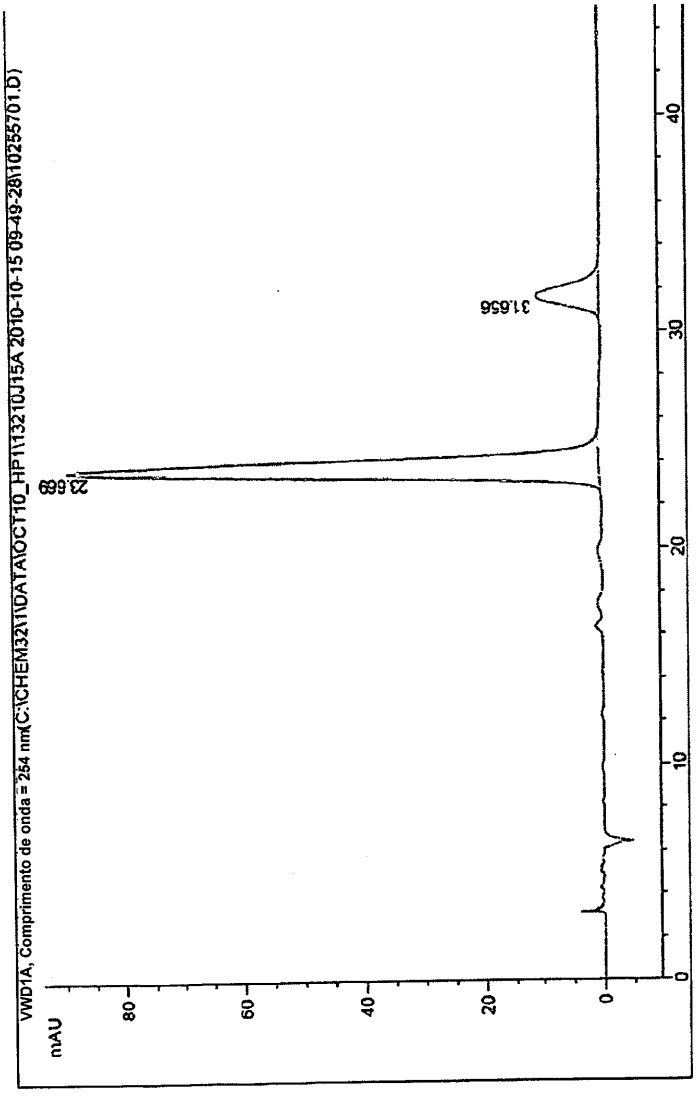

VWD1A, Comprimento de onda = 254 nm(C:\CHEM32\1\DATA\OCT10_HP1\1321\0J15A 2010-10-15 09-49-28\0255701.D)
mAU
80
60
40
20
0
23.669
31.656
0
10
20
30
40
| # | Medida R | Área | Largura | Área | Altura | Área % |
| 1 | 23.669 | BB | 0.795 | 4481.535 | 89.045 | 87.071 |
| 2 | 31.656 | BB | 0.970 | 665.451 | 10.573 | 12.929

Figura 10

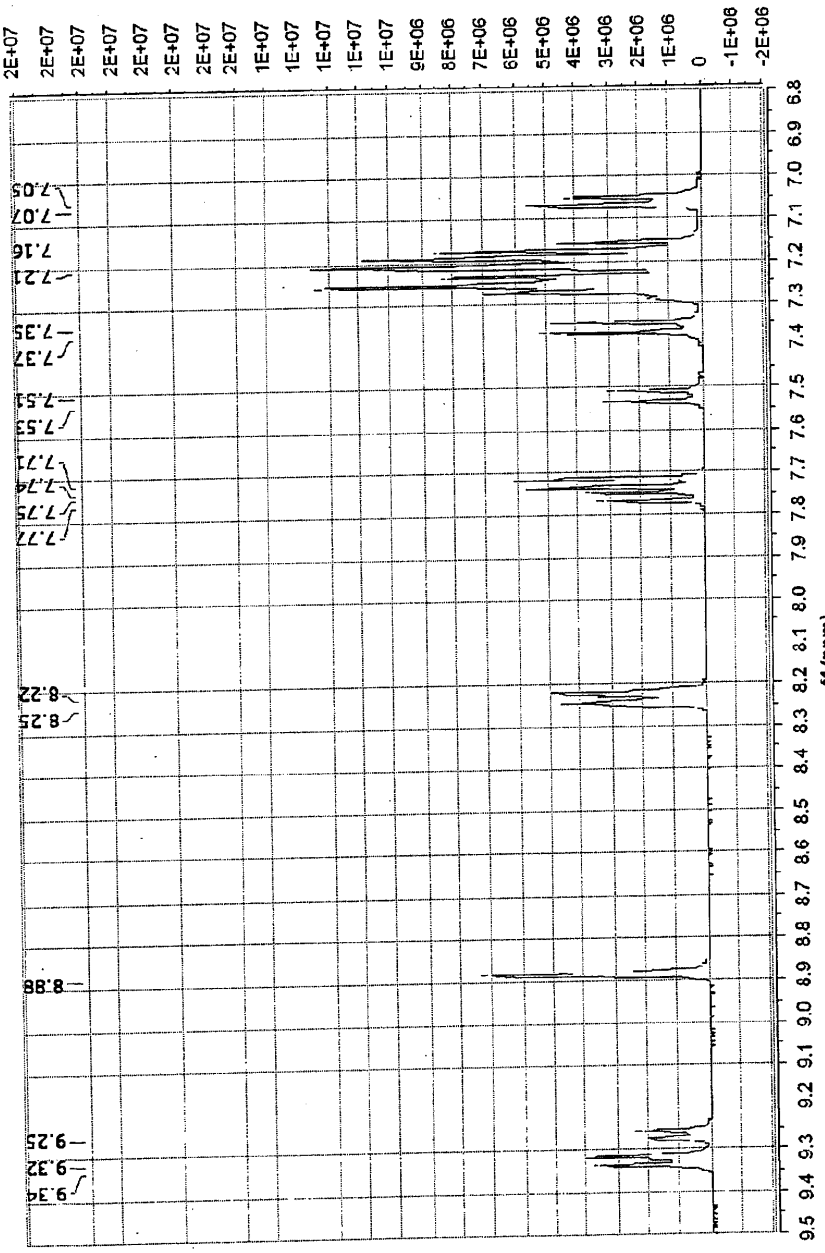


Figura 11

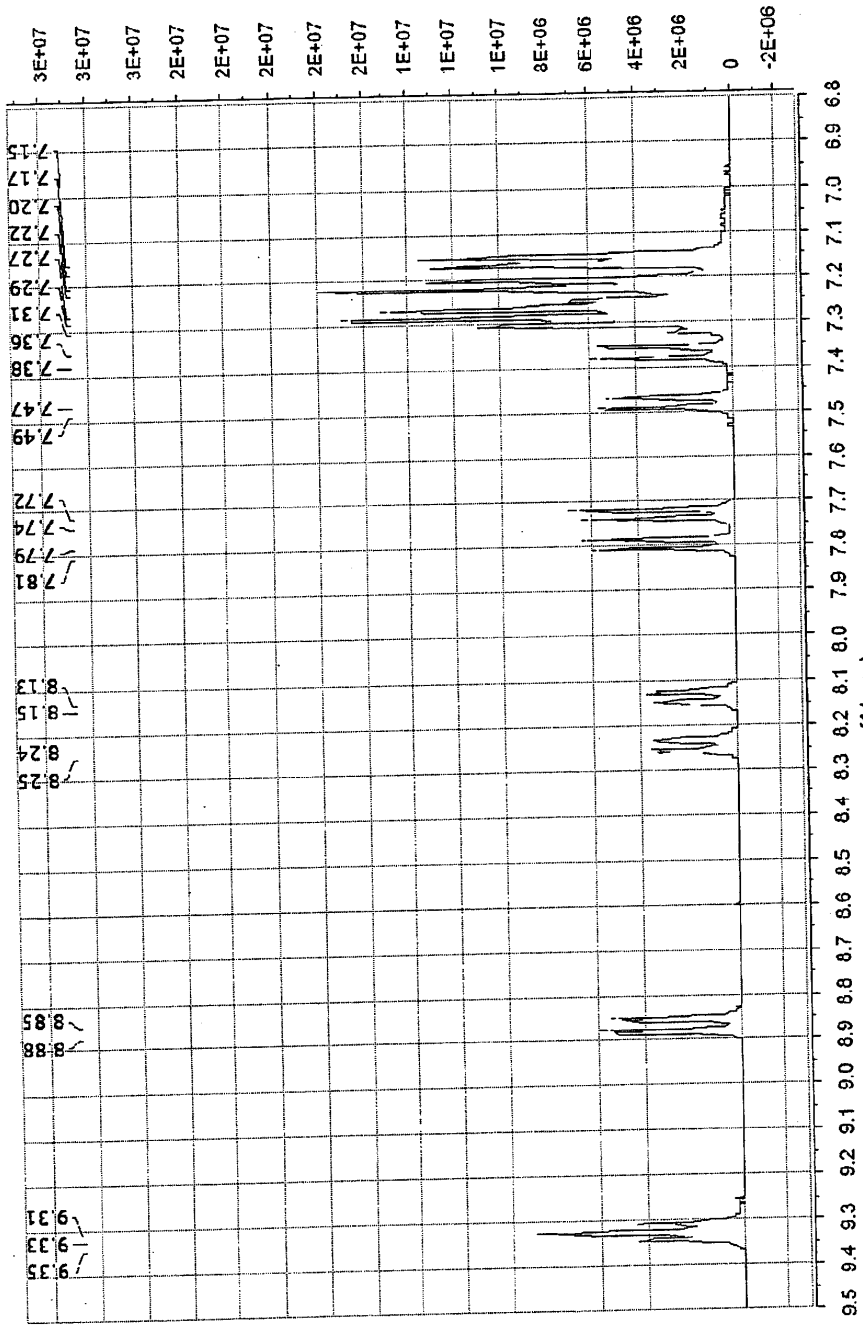

3E+07
3E+07
3E+07
2E+07
2E+07
2E+07
2E+07
2E+07
1E+07
1E+07
1E+07
8E+06
6E+06
4E+06
2E+06
0
-2E+06
7.15
7.17
7.20
7.22
7.27
7.29
7.31
7.36
7.38
7.47
7.49
7.72
7.74
7.79
7.81
8.13
8.15
8.24
8.25
8.85
8.88
9.31
9.33
9.35
6.8 6.9 7.0 7.1 7.2 7.3 7.4 7.5 7.6 7.7 7.8 7.9 8.0 8.1 8.2 8.3 8.4 8.5 8.6 8.7 8.8 8.9 9.0 9.1 9.2 9.3 9.4 9.5
f1 (ppm)

Figura 12