



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

(11) PI 0414541-0 B1



(22) Data do Depósito: 15/09/2004

(45) Data de Concessão: 26/02/2019

(54) Título: COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS FUNDIDOS TENDO ATIVIDADE DE MODULAÇÃO DE RECEPTOR DE SEROTONINA, MÉTODO DE PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS INTERMEDIÁRIOS

(51) Int.Cl.: C07D 487/04; A61K 31/55; A61K 31/435; A61P 25/00.

(30) Prioridade Unionista: 11/03/2004 US 60/552,673; 17/09/2003 US 60/504,528.

(73) Titular(es): JANSSEN PHARMACEUTICA N.V..

(72) Inventor(es): NICHOLAS I. CARRUTHERS; WENYING CHAI; XIAOHU DENG; CURT A. DVORAK; ANNETTE K. KWOK; JIMMY T. LIANG; NEELAKANDHA MANI; DALE A. RUDOLPH; VICTORIA D. WONG.

(86) Pedido PCT: PCT US2004030190 de 15/09/2004

(87) Publicação PCT: WO 2005/040169 de 06/05/2005

(85) Data do Início da Fase Nacional: 17/03/2006

(57) Resumo: "COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS FUNDIDOS". A presente invenção refere-se a certos compostos heterocíclicos contendo pirazol e pirrol fundidos que são moduladores de serotonina úteis no tratamento de doenças mediadas por serotonina.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS FUNDIDOS TENDO ATIVIDADE DE MODULAÇÃO DE RECEPTOR DE SEROTONINA, MÉTODO DE PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS INTERMEDIÁRIOS**".

5 Campo da Invenção

É fornecido pela presente invenção compostos que são moduladores de receptor de serotonina. Mais particularmente, é fornecido pela presente invenção compostos heterocíclico fundidos que são moduladores de receptor de serotonina úteis para o tratamento de estados de doença mediados por atividade receptora de serotonina.

10 Antecedentes da Invenção

Serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) é um neurotransmissor principal que elicia efeitos por meio de uma multiplicidade de receptores. Até esta data, pelo menos quinze receptores 5-HT diferentes foram identificados, em grande porção como o resultado de clonagem de cDNA's e estes receptores foram agrupados em sete famílias (5-HT₁ a 5-HT₇) (Hoyer, D., e outros *Pharmacol. Biochem. Behav.* (2002) **71**, 533-554). Quatorze dos quinze receptores 5-HT clonados são expressos no cérebro. 5-HT está envolvido em muitos estados de doença, particularmente condições do sistema nervoso central incluindo; depressão, ansiedade, esquizofrenia, transtornos alimentares, transtorno obsessivo compulsivo, disfunção de memória e aprendizagem, enxaqueca, dor crônica, percepção sensorial, atividade motora, regulação de temperatura, nocicepção, comportamento sexual, secreção hormonal e cognição. A identificação de receptores 5-HT múltiplos tem fornecido a oportunidade para caracterizar agentes terapêuticos existentes pensado agir pelo sistema serotoninérgico. Conseqüentemente, isto tem levado à realização que muitas drogas têm propriedades não seletivas (Roth, B.L. e outros *Neuroscientist* (2000) **6**(4) 252-262). Por exemplo, as drogas antipsicóticas, clozapina, clorpromazina, haloperidol e olanzapina exibem afinidades por receptores de serotonina múltiplos além de outras famílias de receptores. Comportamento semelhante foi notado quanto aos antidepressivos, inclusive imipramina, nortriptalina, fluoxetina e sertralina. Semelhantemente, o

Segue-se na folha 1a

agente de antiemético sumatriptan exibe alta afinidade por vários receptores de serotonina. Ao mesmo tempo que, a falta de seletividade frequente-

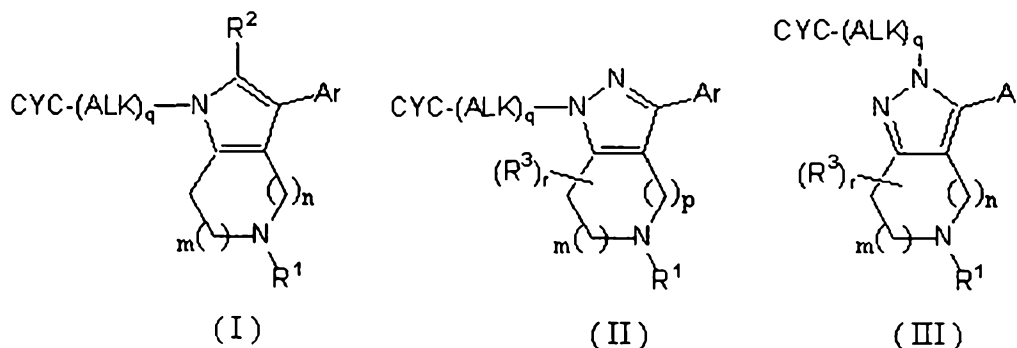
Segue-se na folha 2

mente contribui para um resultado terapêutico favorável, ela pode da mesma forma causar efeitos colaterais limitantes à dose e indesejáveis (Stahl, S.M. Essential, Psychopharmacology 2ª. ed., Cambridge University Press, Cambridge, U.K., 2000). Desta maneira, a inibição de serotonina e captação de norepinefrina junto com bloqueio de receptor 5-HT₂ é responsável pelos efeitos terapêuticos dos antidepressivos tricíclicos. Em contraste, seu bloqueio de histamina H₁, receptores muscarínicos e alfa-adrenérgicos podem levar à sedação, visão embaçada e hipertensão ortostática respectivamente. Igualmente, os antipsicóticos atípicos, incluindo olanzapina e clozapina, são considerados ter efeitos terapêuticos positivos atribuíveis às suas ações em receptores 5-HT₂, D₂ e 5-HT₇. Reciprocamente, seu risco de efeito colateral é devido às afinidades em uma faixa de receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos e adrenérgicos.

Os ligandos mais seletivos portanto têm o potencial para melhorar as farmacologias desfavoráveis e fornecer novas terapias. Mais importante, a capacidade para obter compostos com seletividades de receptor conhecidas proporciona o prospecto para alvejar mecanismos terapêuticos múltiplos e melhorar as respostas clínicas com uma única droga.

Sumário da Invenção

A invenção caracteriza um composto das fórmulas (I), (II) e (III):



Legenda das figuras:

- CYC = CIC
- ALK = ALQU

em que

m é 0, 1 ou 2;

n é 1, 2 ou 3;

p é 1, 2 ou 3, com a condição que onde m for 1, p não seja 1;

m+n é menos do que ou igual a 4;

m+p é menos do que ou igual a 4;

5 q é 0 ou 1;

r é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

R³ é C₁₋₄alquila, alila, propargila ou benzila, cada qual opcionalmente substituída com C₁₋₃alquila, -OH ou halo;

10 Ar é um anel de arila ou heteroarila selecionado do grupo que consiste em:

a) fenila, opcionalmente mono-, di- ou tri-substituída com R^f ou dissustituída em carbonos adjacentes com -OC₁₋₄alquilenio-, -(CH₂)₂₋₃NH, -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃N(C₁₋₄alquil)- ou -(CH₂)₁₋₂N(C₁₋₄alquil)(CH₂)-

15 R^f é selecionado do grupo que consiste em -OH, -C₁₋₆alquila, -OC₁₋₆alquila, C₂₋₆alquenila, -OC₃₋₆alquenila, -C₂₋₆alquinila, -OC₃₋₆alquinila, -CN, -NO₂, -N(R^y)R^z (em que R^y e R^z são independentemente selecionados de H ou C₁₋₆alquila), -(C=O)N(R^y)R^z, -(N-R^t)COR^t, -(N R^t)SO₂C₁₋₆alquila (em que R^t é H ou C₁₋₆alquila), -(C=O)C₁₋₆alquila, -(S=(O)_n)-C₁₋₆alquila (em que n é selecionado de 0, 1 ou 2), -SO₂N(R^y)R^z, -SCF₃, halo, -CF₃, -OCF₃, -COOH
20 e -COOC₁₋₆alquila;

b) fenila ou piridila fundida em dois membros de anel de carbono adjacentes a uma porção de hidrocarboneto de três membros para formar um anel aromático de cinco membros fundido, cuja porção tem um átomo de carbono substituído por > O, > S, > NH ou > N(C₁₋₄alquil) e cuja porção tem
25 até um átomo de carbono adicional opcionalmente substituído por -N=, os anéis fundidos opcionalmente mono-, di- ou tri-substituídos com R^f;

c) fenila fundida em dois membros de anel adjacentes a uma porção de hidrocarboneto de quatro membros para formar um anel aromático de seis membros fundido, cuja porção tem um ou dois átomos de carbono substituídos por -N=, os anéis fundidos opcionalmente mono-, di- ou tri-
30 substituídos com R^f;

d) naftila, opcionalmente mono-, di- ou tri-substituída com R^f;

e) um grupo de hidrocarboneto aromático monocíclico que tem cinco átomos de anel, tendo um átomo de carbono que é o ponto de ligação, tendo um átomo de carbono substituído por $> O$, $> S$, $> NH$ ou $> N(C_{1-4}alquil)$, tendo até um átomo de carbono adicional opcionalmente substituído por $-N=$, opcionalmente mono- ou dissubstituído com R^f e opcionalmente benzofundido ou piridofundido em dois átomos de carbono adjacentes, onde a porção benzofundida ou piridofundida é opcionalmente mono-, di- ou tri-substituída com R^f ; e

f) um grupo de hidrocarboneto aromático monocíclico, que tem seis átomos de anel, tendo um átomo de carbono que é o ponto de ligação, tendo um ou dois átomos de carbono substituídos por $-N=$, opcionalmente mono- ou dissubstituído com R^f e opcionalmente benzofundido ou piridofundido em dois átomos de carbono adjacentes, onde a porção benzofundida ou piridofundida é opcionalmente mono- ou dissubstituída com R^f ;

g) fenila ou piridila, substituída com um substituinte selecionado do grupo que consiste em fenila, piridila, tiofenila, oxazolila e tetrazolila, onde a porção substituída resultante é opcionalmente também mono-, di- ou tri-substituída com R^f ;

ALQU é um $C_{1-8}alquilen$ o, $C_{2-8}alquenilen$ o, $C_{2-8}alquinilen$ o ou $C_{3-8}cicloalquenilen$ o ramificado ou não-ramificado, opcionalmente mono-, di- ou tri-substituído com um substituinte independentemente selecionado do grupo que consiste em: $-OH$, $-OC_{1-6}alquila$, $-OC_{3-6}cicloalquila$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^a)R^b$ (em que R^a e R^b são independentemente selecionados de H , $C_{1-6}alquila$ ou $C_{2-6}alquenila$), $-(C=O)N(R^a)R^b$, $-(N-R^c)COR^c$, $-(N-R^c)SO_2C_{1-6}alquila$ (em que R^c é H ou $C_{1-6}alquila$), $-(C=O)C_{1-6}alquila$, $-(S(O)_d)-C_{1-6}alquila$ (em que d é selecionado de 0, 1 ou 2), $-SO_2N(R^a)R^b$, $-SCF_3$, halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-COOH$ e $-COOC_{1-6}alquila$;

CIC é hidrogênio ou um anel de arila ou heteroarila carbocíclico, heterocíclico selecionado do grupo que consiste em:

i) fenila, opcionalmente mono-, di- ou tri-substituída com R^q ou dissubstituída em carbonos adjacentes com $-OC_{1-4}alquilen$ o-, $-(CH_2)_{2-3}NH-$, $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)-$, $-(CH_2)_{2-3}N(C_{1-4}alquil)-$ ou $-(CH_2)_{1-2}N(C_{1-4}alquil)(CH_2)-$;

R^a é selecionado do grupo que consiste em -OH, -C₁₋₆alquila, -OC₁₋₆alquila, -C₃₋₆cicloalquila, -OC₃₋₆cicloalquila, fenila, -Ofenila, benzila, -Obenzila, -CN, -NO₂, -N(R^a)R^b (em que R^a e R^b são independentemente selecionados de H, C₁₋₆alquila ou C₂₋₆alquenila ou R^a e R^b podem ser tomados juntos com o nitrogênio de ligação para formar de outro modo um anel de hidrocarboneto alifático, o referido anel tendo 5 a 7 membros, opcionalmente tendo um carbono substituído com > O, =N -, > NH ou > N(C₁₋₄alquil), opcionalmente tendo um carbono substituído com -OH e opcionalmente tendo uma ou duas ligações insaturadas no anel), -(C=O)N(R^a)R^b, -(N-R^c)COR^c, - (N-R^c)SO₂C₁₋₆alquila (em que R^c é H ou C₁₋₆alquila ou dois R^c no mesmo substituinte podem ser tomados juntos com a amida de ligação para formar de outro modo um anel de hidrocarboneto alifático, o referido anel tendo 4 a 6 membros), -N-(SO₂C₁₋₆alquil)₂, -(C=O)C₁₋₆alquila, -(S=(O)_d)-C₁₋₆alquila (em que d é selecionado de 0, 1 ou 2), -SO₂N(R^a)R^b, -SCF₃, halo, -CF₃, -OCF₃, -COOH e -COOC₁₋₆alquila;

ii) fenila ou piridila fundida em dois membros de anel de carbono adjacentes a uma porção de hidrocarboneto de três membros para formar um anel aromático de cinco membros fundido, cuja porção tem um átomo de carbono substituído por > O, > S, > NH ou > N(C₁₋₄alquil) e cuja porção tem até um átomo de carbono adicional opcionalmente substituído por -N=, os anéis fundidos opcionalmente mono-, di- ou tri-substituídos com R^a;

iii) fenila fundida a dois membros de anel de carbono adjacentes a uma porção de hidrocarboneto de quatro membros para formar um anel aromático de seis membros fundido, cuja porção tem um ou dois átomos de carbono substituídos por -N=, os anéis fundidos opcionalmente mono-, di- ou tri-substituídos com R^a;

iv) naftila, opcionalmente mono-, di- ou tri-substituída com R^a;

v) um grupo de hidrocarboneto aromático monocíclico tendo cinco átomos de anel, tendo um átomo de carbono que é o ponto de ligação, tendo um átomo de carbono substituído por > O, > S, > NH ou > N(C₁₋₄alquil), tendo até um átomo de carbono adicional opcionalmente substituído por -N=, opcionalmente mono- ou dissustituído com R^a e opcionalmente

benzofundido ou piridofundido a dois átomos de carbono adjacentes, onde a porção benzofundida ou piridofundida é opcionalmente mono-, di- ou tri-substituída com R^q ;

5 vi) um grupo de hidrocarboneto aromático monocíclico tendo seis átomos de anel, tendo um átomo de carbono que é o ponto de ligação, tendo um ou dois átomos de carbono substituídos por $-N=$, opcionalmente mono- ou dissubstituídos com R^q e opcionalmente benzofundidos ou piridofundidos a dois átomos de carbono adjacentes, onde a porção benzofundida ou piridofundida é opcionalmente mono- ou dissubstituída com R^q ;

10 vii) um anel carbocíclico ou heterocíclico não-aromático de 3 - 8 membros o referido anel tendo 0, 1 ou 2 membros de heteroátomo não adjacentes selecionados de O, S, $-N=$, $> NH$ ou $> NR^q$, tendo 0, 1 ou 2 ligações insaturadas, tendo 0, 1 ou 2 membros de carbono que são uma carbonila, opcionalmente tendo um membro de carbono que forma uma ponte, tendo 0
15 a 5 substituintes R^q e opcionalmente benzofundidos ou piridofundidos em dois átomos de carbono adjacentes onde a porção benzofundida ou piridofundida tem 0, 1, 2 ou 3 substituintes R^q ; e

viii) um anel carbocíclico ou heterocíclico não-aromático de 4 - 7 membros, o referido anel tendo 0, 1 ou 2 membros de heteroátomo não adjacentes selecionados de O, S, $-N=$, $> NH$ ou $> NR^q$, tendo 0, 1 ou 2 ligações insaturadas, tendo 0, 1 ou 2 membros de carbono que são uma carbonila e
20 opcionalmente tendo um membro de carbono que forma uma ponte, o anel heterocíclico fundido a dois átomos de carbono adjacentes formando uma ligação saturada ou um carbono adjacente e o átomo de nitrogênio formando uma ligação saturada em um anel carbocíclico ou heterocíclico de 4 - 7
25 membros, tendo possivelmente 0 ou 1 membro de heteroátomo adicional, não na junção de anel, selecionado de O, S, $-N=$, $> NH$ ou $> NR^q$, tendo 0, 1 ou 2 ligações insaturadas, tendo 0, 1 ou 2 membros de carbono que são uma carbonila e os anéis fundidos tendo 0 a 5 substituintes R^q ;

30 R^1 é selecionado do grupo que consiste em H, C_{1-7} alquila, C_{2-7} alquenila, C_{2-7} alquinila, C_{3-7} cicloalquila, C_{3-7} cicloalquil C_{1-7} alquila, C_{3-7} cicloalquenila, C_{3-7} cicloalquenil C_{1-7} alquila e C_{4-7} cicloalquil benzo-fundida, cada

qual opcionalmente mono-, di- ou tri-substituído com R^p ;

R^p é selecionado do grupo que consiste em -OH, -OC₁₋₆alquila, -C₃₋₆ cicloalquila, -OC₃₋₆ cicloalquila, -CN, -NO₂, fenila, piridila, tienila, furanila, pirrolila, -N(R^s)R^u (em que R^s e R^u são independentemente selecionados de H ou C₁₋₆ alquila ou podem ser tomados juntos com o nitrogênio de ligação para formar de outro modo um anel de hidrocarboneto alifático, o referido anel tendo 5 a 7 membros, opcionalmente tendo um carbono substituído com > O, =N -, >NH ou > N(C₁₋₄alquila) e opcionalmente tendo uma ou duas ligações insaturadas no anel), -(C=O)N(R^s)R^u, -(N-R^v)COR^v, -(N-R^v)SO₂C₁₋₆ alquila (em que R^v é H ou C₁₋₆alquila ou dois R^v no mesmo substituinte podem ser tomados juntos com a amida de ligação para formar de outro modo um anel de hidrocarboneto alifático, o referido anel tendo 4 a 6 membros), -(C=O)C₁₋₆ alquila, -(S=(O)_n)-C₁₋₆alquila (em que n é selecionado de 0, 1 ou 2), -SO₂N(R^s)R^u, -SCF₃, halo, -CF₃, -OCF₃, -COOH e -COOC₁₋₆alquila, em que os substituintes de fenila, piridila, tienila, furanila e pirrolila precedentes são opcionalmente mono-, di- ou tri-substituídos com um substituinte independentemente selecionado do grupo que consiste em: -OH, -C₁₋₆alquila, -OC₁₋₆alquila, -CN, -NO₂, -N(R^a)R^b (em que R^a e R^b são independentemente selecionados de H, C₁₋₆alquila ou C₂₋₆alquenila), -(C=O)N(R^a)R^b, -(N-R^c)COR^c, -(N-R^c)SO₂C₁₋₆alquila (em que R^c é H ou C₁₋₆alquila), -(C=O)C₁₋₆alquila, -(S=(O)_d)-C₁₋₆ alquila (em que d é selecionado de 0, 1 ou 2), -SO₂N(R^a)R^b, -SCF₃, halo, -CF₃, -OCF₃, -COOH e -COOC₁₋₆ alquila;

R^2 é selecionado do grupo que consiste em H, C₁₋₇ alquila, C₂₋₇ alquenila, C₂₋₇ alquinila e C₃₋₇ cicloalquila;

e enantiômeros, diastereômeros, hidrato, solvatos e sais farmacologicamente aceitáveis, ésteres e amidas destes.

Similarmente, as formas isoméricas dos compostos das fórmulas (I), (II) e (III) e de seus sais farmacologicamente aceitáveis, ésteres e amidas, estão abrangidas dentro da presente invenção e a referência aqui a uma das tais formas isoméricas é entendida se referir a pelo menos uma das tais formas isoméricas. Alguém versado na técnica reconhecerá que compostos de acordo com esta invenção podem existir, por exemplo em uma única forma

isomérica considerando que outros compostos podem existir na forma de uma mistura de regioisomérica.

- 5 A invenção da mesma forma caracteriza composições farmacêuticas que contêm tais compostos e métodos de empregar composições no tratamento ou prevenção de estados de doença mediados pelos receptores de serotonina, particularmente, subtipos de receptor 5-HT₇ e/ou 5-HT₂.

Descrição Detalhada

- 10 Preferivelmente, m é 1 ou 2 e preferivelmente, m é 1.
 Preferivelmente, n é 1 ou 2.
 Preferivelmente, p é 1 ou 2.
 Preferivelmente, m+n é 2 ou 3.
 Preferivelmente, m+p é 2 ou 3.
 Preferivelmente, q é 1.
 Preferivelmente, r é 0, 1 ou 2.
 15 Preferivelmente, r é 4.
 Preferivelmente R³, opcionalmente substituído, é selecionado do grupo que consiste em metila, etila, propila, isopropila, butila, alila, propargila e benzila.
 Preferivelmente, R³ é metila.
 20 Preferivelmente Ar, opcionalmente substituído, é selecionado do grupo que consiste em:
 a) fenila, 5-, 6-, 7-, 8-benzo-1,4-dioxanila, 4-, 5-, 6-, 7-benzo-1,3-dioxolila, 4-, 5-, 6-, 7-indolinila, 4-, 5-, 6-, 7-isoindolinila, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4, 5, 6 ou 7-ila, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin- 4, 5, 6 ou 7-ila,
 25 b) 4-, 5-, 6- ou 7-benzoxazolila, 4-, 5-, 6- ou 7-benzotiofenila, 4-, 5-, 6- ou 7-benzofuranila, 4-, 5-, 6- ou 7-indolila, 4-, 5-, 6- ou 7-benzotiazolila, 4-, 5-, 6- ou 7-benzimidazolila, 4-, 5-, 6- ou 7-indazolila, imidazo[1,2-a]piridin-5, 6, 7 ou 8-ila, pirazol[1,5-a]piridin - 4, 5, 6 ou 7-ila, 1H-pirrol[2,3-b]piridin - 4, 5 ou 6-ila, 1H-pirrol[3,2-c]piridin - 4, 6 ou 7-ila, 1H-pirrol[2,3-c]piridin - 4, 5 ou
 30 7-ila, 1H-pirrol[3,2-b]piridin-5, 6 ou 7-ila,
 c) 5-, 6-, 7- ou 8-isoquinolinila, 5-, 6-, 7- ou 8-quinolinila, 5-, 6-, 7- ou 8-quinoxalinila, 5-, 6-, 7- ou 8-quinazolinila,

d) naftila,

e) furanila, oxazolila, isoxazolila, 1,2,3-oxadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,2,5-oxadiazolila, 1,3,4-oxadiazolila, tiofenila, tiazolila, isotiazolila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, 1,2,3-triazolila, 1,2,4-triazolila, 3-indoxazinila, 2-benzoxazolila, 2- ou 3-benzotiofenila, 2- ou 3-benzofuranila, 2- ou 3-indolila, 2-benzotiazolila, 2-benzimidazolila, 3-indazolila,

f) piridinila, piridinil-N-óxido, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, 1-, 3- ou 4-isoquinolinila, 2-, 3- ou 4-quinolinila, 2- ou 3-quinoxalinila, 2- ou 4-quinazolinila, [1,5], [1,6], [1,7] ou [1,8]naftiridin-2-, 3- ou 4-ila, [2,5], [2,6], [2,7], [2,8]naftiridin-1-, 3- ou 4-ila e

g) bifenila, 4-tetrazolilfenila.

Mais preferivelmente, Ar, opcionalmente substituído, é selecionado do grupo que consiste em fenila, piridila, tiofen-2-ila e tiofen-3-ila.

Ar específico pode ser selecionado do grupo que consiste em fenila, 2-metoxifenila, 3-metoxifenila, 4-metoxifenila, 2-metilfenila, 3-metilfenila, 4-metilfenila, 4-etilfenila, 2-clorofenila, 3-clorofenila, 4-clorofenila, 2-fluorofenila, 3-fluorofenila, 4-fluorofenila, 2-bromofenila, 3-bromofenila, 4-bromofenila, 2-trifluorometilfenila, 3-trifluorometilfenila, 4-trifluorometilfenila, 3-trifluorometoxifenila, 4-trifluorometoxifenila, 3-cianofenila, 4-cianofenila, 3-acetilfenila, 4-acetilfenila, 3,4-difluorofenila, 3,4-diclorofenila, 2,3-difluorofenila, 2,3-diclorofenila, 2,4-difluorofenila, 2,4-diclorofenila, 3-nitrofenila, 4-nitrofenila, 3-cloro-4-fluorofenila, 3-flúor-4-clorofenila, benzo[1,3]dioxol-4 ou 5-ila, 3-hidroxifenila, 4-hidroxifenila, 4-hidróxi-2-metilfenila, 4-hidróxi-3-fluorofenila, 3,4-dihidroxifenila, 4-dimetilaminofenila, 4-carbamoilfenila, 4-flúor-3-metilfenila, furan-2-ila, furan-3-ila, tiofen-2-ila, tiofen-3-ila, 5-clorotiofen-2-ila, 5-metiltiofen-2-ila, 5-clorotiofen-3-ila, 5-metiltiofen-3-ila, 4'-clorobifenila e 4-tetrazolilfenila.

Preferivelmente, ALQU, opcionalmente substituído, é selecionado do grupo que consiste em metileno, etileno, propileno, butileno, terc-butileno, pentileno, 1-etilpropileno, 2-etilpropileno, 2-etilbutileno, isopropileno, but-3-enileno, isobutileno, 3-metilbutileno, alileno e prop-2-inileno.

ALQU específico pode ser selecionado do grupo que consiste

em metileno, trifluorometilmetileno, metoxycarbonilmetila, metilcarbamoilmetila, etileno, propileno, 3-metoxycarbonil propileno, 3-carboxipropileno, butileno, terc-butileno, 4-hidroxibutileno, 4-metoxycarbonil butileno, 4-carboxibutileno, pentileno, 5-hidroxipentileno, 1-etilpropileno, 2-etilpropileno, 2-etilbutileno, isopropileno, but-3-enileno, isobutileno, 3-metilbutileno, prop-2-inileno, 2-dimetilaminoetileno e 2-cianoetileno.

Preferivelmente ClC, opcionalmente substituído, é hidrogênio ou é selecionado do grupo que consiste em:

i) fenila, 5-, 6-, 7-, 8-benzo-1,4-dioxanila, 4-, 5-, 6-, 7-benzo-1,3-dioxolila, 4-, 5-, 6-, 7-indolinila, 4-, 5-, 6-, 7-isoindolinila, 1,2,3,4-tetrahydroquinolin - 4, 5, 6 ou 7-ila, 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin - 4, 5, 6 ou 7-ila,

ii) 4-, 5-, 6- ou 7-benzoxazolila, 4-, 5-, 6- ou 7-benzotiofenila, 4-, 5-, 6- ou 7-benzofuranila, 4-, 5-, 6- ou 7-indolila, 4-, 5-, 6- ou 7-benzotiazolila, 4-, 5-, 6- ou 7-benzimidazolila, 4-, 5-, 6- ou 7-indazolila, imidazo[1,2-a]piridin-5, 6, 7 ou 8-ila, pirazol[1,5-a]piridin - 4, 5, 6 ou 7-ila, 1H-pirrol[2,3-b]piridin - 4, 5 ou 6-ila, 1H-pirrol[3,2-c]piridin - 4, 6 ou 7-ila, 1H-pirrol[2,3-c]piridin - 4, 5 ou 7-ila, 1H-pirrol[3,2-b]piridin-5, 6 ou 7-ila,

iii) 5-, 6-, 7- ou 8-isoquinolinila, 5-, 6-, 7- ou 8-quinolinila, 5-, 6-, 7- ou 8-quinoxalinila, 5-, 6-, 7- ou 8-quinazolinila,

iv) naftila,

v) furanila, oxazolila, isoxazolila, 1,2,3-oxadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,2,5-oxadiazolila, 1,3,4-oxadiazolila, tiofenila, tiazolila, isotiazolila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, 1,2,3-triazolila, 1,2,4-triazolila, 3-indoxazinila, 2-benzoxazolila, 2- ou 3-benzotiofenila, 2- ou 3-benzofuranila, 2- ou 3-indolila, 2-benzotiazolila, 2-benzimidazolila, 3-indazolila,

vi) piridinila, piridinil-N-óxido, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, 1-, 3- ou 4-isoquinolinila, 2-, 3- ou 4-quinolinila, 2- ou 3-quinoxalinila, 2- ou 4-quinazolinila, [1,5], [1,6], [1,7] ou [1,8]naftiridin-2-, 3- ou 4-ila, [2,5], [2,6], [2,7], [2,8]naftiridin-1-, 3- ou 4-ila,

vii) ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, ciclohexenila, cicloheptila, ciclooctila, adamantila, pirrolinila, pirrolidinila, pirazolinila, piperidinila, homopiperidinila, azepanila, tetrahidrofuranila, tetrahidropiranila, pipe-

razinila, morfolinila, tiomorfolinila, piperidinonila, indanila, dihidroindolila, o-xindolila, dihidropirrolopiridinila e

viii) biciclo[4.1.0]heptano, octahidroindolila, octahidroisoindolinila, decahidroquinolinila, decahidroisoquinolinila, octahidropirrolopiridinila e octa-
5 hidropirrolopirrolidinila.

Mais preferivelmente, CIC, opcionalmente substituído, é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, fenila, indolila, benzotiazolila, isoquinolila, quinazolinila, naftalen-1 ou 2-ila, tiofen-2-ila, tiofen-3-ila, furan-2-ila, furan-3-ila, piridinila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila, ciclooctila, piperidin-2,3 ou 4-ila, 2-pirrolin-2, 3, 4 ou 5-ila, 3-pirrolin-2 ou 3-ila,
10 2-pirazolin - 3, 4 ou 5-ila, morfolin-2, 3, 5 ou 6-ila, tiomorfolin-2, 3, 5 ou 6-ila, piperazin-2, 3, 5 ou 6-ila, pirrolidin-2 ou 3-ila, homopiperidinila, adamantanila e octahidroindolila.

Mais preferivelmente, CIC, opcionalmente substituído, é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, fenila, piridila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, tiofen-2-ila, tiofen-3-ila, tetrahidropiranila, furan-2-ila, furan-3-ila e naftalen-1 ou 2-ila.
15

CIC específico pode ser selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, fenila, 2-metoxifenila, 3-metoxifenila, 4-metoxifenila, 2-metilfenila, 3-metilfenila, 4-metilfenila, 4-etilfenila, 2-clorofenila, 3-clorofenila, 4-clorofenila, 2-fluorofenila, 3-fluorofenila, 4-fluorofenila, 2-bromofenila, 3-bromofenila, 4-bromofenila, 2-trifluorometilfenila, 3-trifluorometilfenila, 4-trifluorometilfenila, 3-trifluorometoxifenila, 4-trifluorometoxifenila, 2-cianofenila, 3-cianofenila, 4-cianofenila, 3-acetilfenila, 4-acetilfenila, 3,4-difluorofenila, 3,4-diclorofenila, 2,3-difluorofenila, 2,3-diclorofenila, 2,4-difluorofenila, 2,4-diclorofenila, 2,6-difluorofenila, 2,6-diclorofenila, 2,6-dimetilfenila, 2,4,6-trifluorofenila, 2,4,6-triclorofenila, 3,4,5-trimetoxifenila, ciclobutila, ciclohexila, ciclopentila, 4-fluor-3-metilfenila, 3-nitrofenila, 4-nitrofenila, 4-metil-3-fluorofenila, 3,4-dimetilfenila, 4-metóxi-3-fluorofenila, 4-metóxi-2-metilfenila, 3 aminofenila, 4-aminofenila, 4-carbometoxifenila, 3-metanossulfonilamino-fenila, 4-metanossulfonilamino-fenila, 3-dimetanossulfonilamino-fenila, 4-dimetanossulfonilamino-fenila, tiofen-2-ila,
20
25
30

tiofen-3-ila, 5-clorotiofen-2-ila, benzo[1,3]dioxol-4 ou 5-ila, tetraidropiran-2,3 ou 4-ila, furan-2-ila, furan-3-ila, 5-carboxietil-furan-2-ila, naftalen-1 ou 2-ila, 3,4-bisbenziloxifenila, 2-hidroxifenila, 3-hidroxifenila, 4-hidroxifenila, 4-hidróxi-2-metilfenila, 4-hidróxi-3-fluorofenila e 3,4-dihidroxifenila.

5 Preferivelmente, R^1 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, C_{1-3} alquila, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila, C_{3-6} cicloalquila, C_{3-6} cicloalquil C_{1-3} alquila, C_{5-6} cicloalquenila, C_{5-6} cicloalquila benzo-fundida, cada qual opcionalmente mono-, di- ou tri-substituído com R^p .

10 Mais preferivelmente, R^1 , opcionalmente que R^p substituído, é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, metila, etila, propila e isopropila.

R^1 específico pode ser selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, metila, etila, propila, isopropila, 3-hidroxipropila, benzila, 3,4-dimetoxibenzila, metoxycarbonilmetila, carbamoilmetila, fenetila, fenpropila e
15 hidroxietila.

Preferivelmente, R^2 é hidrogênio, C_{1-3} alquila, C_{2-4} alquenila, C_{2-4} alquinila ou C_{3-6} cicloalquila.

Mais preferivelmente, R^2 é hidrogênio ou metila.

Entende-se que alguns compostos aqui referidos são quirais
20 e/ou têm centros isoméricos geométricos, por exemplo isômeros E e Z. A presente invenção abrange todos os tais ópticos, incluindo estereoisômeros e misturas racêmicas, diastereômeros e isômeros geométricos que possuem a atividade que caracteriza os compostos desta invenção. Além disso, certos compostos aqui referidos podem existir em formas solvatadas bem como
25 não solvatadas. Entende-se que esta invenção abrange todas as tais formas solvatadas e não solvatadas que possuem a atividade que caracteriza os compostos desta invenção.

Os compostos de acordo com a presente invenção que foram modificados para ser detectáveis por alguma técnica analítica estão da
30 mesma forma dentro do escopo desta invenção. Os compostos da presente invenção podem ser rotulados com elementos radioativos tais como ^{125}I , ^{18}F , ^{11}C , ^{64}Cu e similares para uso em imageamento ou para tratamento radioati-

vo de pacientes. Um exemplo de tais compostos é um composto isotopicamente rotulado, tal como um composto isotopicamente rotulado com ^{18}F que pode ser empregado como uma sonda em técnicas de detecção e/ou imageamento, tal como, tomografia por emissão de pósitrons (PET) e tomografia computadorizada por emissão fotônica única (SPECT). Preferivelmente, os compostos da presente invenção rotulados com ^{18}F ou ^{11}C podem ser empregados como uma sonda molecular de tomografia por emissão de pósitrons (PET) para estudar distúrbios mediados por serotonina. Outro exemplo de tais compostos é um composto isotopicamente rotulado, tal como um composto rotulado por deutério e/ou trítio que pode ser empregado em estudos cinéticos de reação. Os compostos aqui descritos podem ser reagidos com um reagente radioativo funcionalizado apropriado empregando-se química convencional para fornecer compostos radiorrotulados.

Os sais farmacologicamente aceitáveis, ésteres e amidas incluem sais de carboxilato (por exemplo, C_{1-8} alquila, C_{3-8} cicloalquila, arila, C_{2-10} heteroarila ou C_{2-10} heterocíclico não-aromático), sais de adição de amino, sais de adição de ácido, ésteres e amidas que estão dentro de uma relação de benefício/risco razoável, farmacologicamente eficaz e adequada para contato com os tecidos de pacientes sem toxicidade indevida, irritação ou resposta alérgica. Os sais de adição representativos para compostos da fórmula (I) exibindo funcionalidade básica incluem bromidrato, cloridrato, sulfato, bissulfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartarato, naftilato, mesilato, glicoeptonato, lactiobionato e laurilsulfonato. Os sais de adição representativos para compostos da fórmula (I) exibindo funcionalidade ácida são aqueles que formam sais de base não-tóxicos com tais compostos. Estes sais podem incluir metal de álcali e cátions alcalinos terrosos tais como sódio, potássio, cálcio e magnésio, bem como amônio não-tóxico, amônio quaternário e cátions de amina tais como amônio de tetrametila, metilamina, trimetilamina e etilamina. Veja exemplo, S.M. Berge, e outros, "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19 que é aqui incorporado por referência.

As amidas farmacologicamente aceitáveis representativas da invenção incluem aqueles derivados de amônio, C₁₋₆ alquilaminas primárias e di(C₁₋₆alquila) aminas secundárias. As aminas secundárias incluem porções de anel heterocíclico ou heteroaromático de 5 ou 6 membros contendo pelo menos um átomo de nitrogênio e opcionalmente entre 1 e 2 heteroátomos adicionais. As amidas preferidas são derivadas de amônia, aminas primárias de C₁₋₃alquila e di(C₁₋₂alquil)aminas. Os ésteres farmacologicamente aceitáveis representativos da invenção incluem ésteres de C₁₋₇alquila, C₅₋₇cicloalquila, fenila e ésteres de fenil(C₁₋₆)alquila. Os ésteres preferidos incluem ésteres de metila. Os compostos preferidos que são pirróis fundidos, são selecionados do grupo que consiste em:

EX	NOME QUÍMICO
1	1-Benzil-3-(4-nitro-fenil) - 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
2	1-Benzil-3-(3-cloro-4-flúor-fenil) - 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
3	4-(1-Benzil - 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-3-il)-fenol;
4	1-Benzil-3-(4-trifluorometóxi-fenil) - 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
5	1-Benzil-3-(5-cloro-tiofen-2-il) - 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
6	1-Benzil-3-tiofen-2-il - 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
7	1-(3-Cloro-benzil)-3-fenil - 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
8	1-Benzil-3-(3-flúor-fenil) - 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
9	3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-flúor-benzil) - 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
10	1-(3-Cloro-benzil)-3-(4-cloro-fenil) - 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
11	1-(2-Cloro-benzil)-3-fenil - 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
12	1-(4-Cloro-benzil)-3-(4-cloro-fenil) - 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
13	1-Benzil-3-(2,4-dicloro-fenil) - 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina;
14	1-(4-Metóxi-benzil)-3-fenil - 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina;

EX	NOME QUÍMICO
15	1-(2-Cloro-benzil)-3-(4-cloro-fenil) - 4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirrol[3,2- <i>c</i>]piridina;
16	1-(2,4-Dicloro-benzil)-3-fenil - 4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirrol[3,2- <i>c</i>]piridina;
17	1-Benzil-2-metil-3-fenil - 4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirrol[3,2- <i>c</i>]piridina;
18	1-Benzil-3- <i>p</i> -tolil - 4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirrol[3,2- <i>c</i>]piridina;
19	1-Benzil-3-(3,4-dicloro-fenil) - 4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirrol[3,2- <i>c</i>]piridina;
20	3-Benzo[1,3]dioxol-5-il-1-benzil - 4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirrol[3,2- <i>c</i>]piridina;
21	1-Benzil-3-(4-flúor-fenil) - 4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirrol[3,2- <i>c</i>]piridina;
22	1-Butil-3- <i>p</i> -tolil - 4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirrol[3,2- <i>c</i>]piridina;
23	1-Benzil-3-(4-bromo-fenil) - 4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirrol[3,2- <i>c</i>]piridina;
24	1-Benzil-3-(4-trifluorometil-fenil) - 4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirrol[3,2- <i>c</i>]piridina;
25	1-Benzil-3-(4-cloro-fenil) - 4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirrol[3,2- <i>c</i>]piridina;
26	1-Benzil-3-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-pirrol[2,3- <i>d</i>]azepina;
27	1-Benzil-3-(5-metil-tiofen-2-il) - 4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirrol[3,2- <i>c</i>]piridina;
28	1-Benzil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-pirrol[2,3- <i>d</i>]azepina;
29	1-Benzil-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-pirrol[2,3- <i>d</i>]azepina;
30	1-(4-Cloro-benzil)-3-fenil - 4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirrol[3,2- <i>c</i>]piridina;
31	1-Benzil-3-fenil - 4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirrol[3,2- <i>c</i>]piridina;
32	1-Benzil-3-(3-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-pirrol[2,3- <i>d</i>]azepina;
33	1-Benzil-3-(3-cloro-fenil) - 4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirrol[3,2- <i>c</i>]piridina;
34	1-Benzil-3-(4-metóxi-fenil) - 4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirrol[3,2- <i>c</i>]piridina;
35	1-Benzil-3-(4-cloro-fenil)-5-etil - 4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirrol[3,2- <i>c</i>]piridina;
36	1-Benzil-3-(4-cloro-fenil)-5-isopropil - 4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirrol[3,2- <i>c</i>]piridina;

EX	NOME QUÍMICO
37	3-[1-Benzil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-5-il]-propan-1-ol;
38	1-Benzil-3-(4-cloro-fenil)-5-metil - 4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirrol[3,2-c]piridina;
39	1-Benzil-3-(3-cloro-fenil)-5-metil - 4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirrol[3,2-c]piridina;
40	1-Benzil-3-(3-cloro-4-flúor-fenil)-5-metil - 4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirrol[3,2-c]piridina;
41	1,5-Dibenzil-3-fenil - 4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirrol[3,2-c]piridina; e
42	1-Benzil-5-isopropil-3-fenil - 4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirrol[3,2-c]piridina.

Compostos preferidos, que são pirazóis 1-substituídos fundidos, são selecionados do grupo que consiste em:

EX	NOME QUÍMICO
43	1-Benzil-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
44	1-Benzil-3-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
45	1-Benzil-3-(2-flúor-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
46	1-Benzil-3-(3-flúor-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
47	1-Benzil-3-(4-flúor-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
48	1-Benzil-3-(2,3-diflúor-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
49	1-Benzil-3-(3,4-dicloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
50	1-[4-(1-Benzil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azulen-3-il)-fenil]-etanona;
51	1-Benzil-3-(4-trifluorometóxi-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
52	1-Benzil-3-(3-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
53	3-(1-Benzil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azulen-3-il)-benzonitrila;
54	4-(1-Benzil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azulen-3-il)-benzonitrila;
55	1-(4-Cloro-benzil)-3-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

EX	NOME QUÍMICO
56	1-(4-Cloro-benzil)-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
57	1-Benzil-3-fenil-6-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
58	1-Benzil-6-isopropil-3-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
59	1-Benzil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
60	1-Benzil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-triaza-azuleno;
61	3-(4-Cloro-fenil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
63	3-(4-Cloro-fenil)-1-etil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
65	3-(4-Cloro-fenil)-1-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
67	1-Butil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
69	3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-ciclohexila-etil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
71	3-(4-Cloro-fenil)-1-fenetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
73	3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-flúor-3-metil-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
74	3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-metil-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
75	3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-flúor-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
76	3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-flúor-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
77	3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-metil-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
78	3-(4-Cloro-fenil)-1-(3,4-diflúor-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
79	3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-nitro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
80	3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-flúor-4-metil-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
81	3-(4-Cloro-fenil)-1-(3,4-dimetil-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

EX	NOME QUÍMICO
85	Éster de metila de ácido 5-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4 <i>H</i> -1,2,6-triaza-azulen-1-il]-pentanóico;
86	Ácido 5-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4 <i>H</i> -1,2,6-triaza-azulen-1-il]-pentanóico;
87	5-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4 <i>H</i> -1,2,6-triaza-azulen-1-il]-pentan-1-ol;
88	Éster de metila de ácido 4-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4 <i>H</i> -1,2,6-triaza-azulen-1-il]-butírico;
91	Ácido 4-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4 <i>H</i> -1,2,6-triaza-azulen-1-il]-butírico;
93	4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4 <i>H</i> -1,2,6-triaza-azulen-1-il]-butan-1-ol;
96	3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-flúor-4-metóxi-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
98	3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-nitro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
99	4-(3-Fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4 <i>H</i> -1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil)-fenilamina;
100	<i>N</i> -[4-(3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4 <i>H</i> -1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil)-fenil]-metanossulfonamida;
101	<i>N,N</i> -[4-(3-Fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4 <i>H</i> -1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil)-fenil]-dimetanossulfonamida;
102	1-benzil-3- <i>p</i> -tolil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
103	3-(4-Cloro-fenil)-1-tiofen-2-ilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
104	1-Benzil-3-tiofen-2-il-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
105	3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-metóxi-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
106	3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-flúor-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
107	3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-metil-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

EX	NOME QUÍMICO
108	3-(4-Cloro-fenil)-1-(2,4-difluor-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
109	3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-metóxi-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
110	1-(2-Cloro-benzil)-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
111	1-But-3-enil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
112	1-(2-Bromo-benzil)-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
113	1-(4-Bromo-benzil)-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
114	3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-etil-butil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
115	3-(4-Cloro-fenil)-1-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
116	1-(3-Bromo-benzil)-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
117	3-(4-Cloro-fenil)-1-ciclohexilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
118	3-(4-Cloro-fenil)-1-isobutil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
119	1-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
120	3-(4-Cloro-fenil)-1-(tetrahydro-piran-4-ilmetil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
121	3-(4-Cloro-fenil)-1-(2,6-difluor-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
123	3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-metóxi-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
124	3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-metil-butil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
125	3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-trifluorometil-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno

EX	NOME QUÍMICO
128	3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-metóxi-2-metil-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
134	3-(4-Cloro-fenil)-1-prop-2-inil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
135	3-(4-Cloro-fenil)-1-pentafluorofenilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
137	3-(4-Cloro-fenil)-1-(2,4,6-trifluór-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
138	2-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4 <i>H</i> -1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]-benzonitrila;
142	3-(4-Cloro-fenil)-1-naftalen-2-ilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
144	Éster de etila de ácido 5-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4 <i>H</i> -1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]-furan-2-carboxílico;
145	3-(4-Cloro-fenil)-1-naftalen-1-ilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
147	Éster de metila ácido [3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4 <i>H</i> -1,2,6-triaza-azulen-1-il]-acético;
148	2-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4 <i>H</i> -1,2,6-triaza-azulen-1-il]- <i>N</i> -metil-acetamida;
150	3-(4-Cloro-fenil)-1-(3,4,5-trimetóxi-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
152	3-(4-Cloro-fenil)-1-(2,6-dimetil-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
154	1-(3,4-Bis-benzilóxi-benzil)-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
156	3-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4 <i>H</i> -1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]-fenol;
157	4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4 <i>H</i> -1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]-fenol;
158	4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4 <i>H</i> -1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]-3-metil-fenol;

EX	NOME QUÍMICO
159	4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4 <i>H</i> -1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]-benzeno-1,2-diol;
160	4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4 <i>H</i> -1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]-2-flúor-fenol;
162	2-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4 <i>H</i> -1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]-fenol;
165	1-Benzil-3-(4-cloro-fenil)-6-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
166	1-Benzil-3-(4-cloro-fenil)-6-etil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
167	3-(4-Cloro-fenil)-6-(3,4-dimetóxi-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
168	1-Butil-3-(4-cloro-fenil)-6-(3,4-dimetóxi-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
169	1-Benzil-3-(4-cloro-fenil)-6-(3,4-dimetóxi-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
170	Éster de metila ácido [1-benzil-3-(4-cloro-fenil) - 4,5,7,8-tetrahidro-1 <i>H</i> -1,2,6-triaza-azulen-6-il]-acético;
171	2-[1-Benzil-3-(4-cloro-fenil) - 4,5,7,8-tetrahidro-1 <i>H</i> -1,2,6-triaza-azulen-6-il]-etanol;
172	3-(4-Cloro-fenil)-1-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
173	3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-metil-benzil) - 4,5,6,7,8,9-hexahidro-1 <i>H</i> -1,2,6-triaza-ciclopentacicloocteno;
174	3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-metil-benzil) - 4,5,6,7,8,9-hexahidro-1 <i>H</i> -1,2,7-triaza-ciclopentacicloocteno;
175	3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-metil-benzil) - 4,5,6,7-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirazol[3,4- <i>c</i>]piridina;
230	{4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4 <i>H</i> -1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]-fenil}-metil-amina;
237	3-(4-Cloro-fenil)-1-ciclobutil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
239	3-(4-Cloro-fenil)-1-ciclohexila-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

EX	NOME QUÍMICO
254	3-(4-Cloro-fenil)-1-cicloheptil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
255	3-(4-Cloro-fenil)-1-ciclooctil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
273	Sal de citrato de 1-benzil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
316	3-(4-Cloro-fenil)-1-piridin-4-ilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
317	3-(4-Cloro-fenil)-1-piridin-2-ilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
319	3-(4-Cloro-fenil)-1-piridin-3-ilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
320	Éster de metila ácido 4-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4 <i>H</i> -1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]-benzóico;
321	3-(4-Cloro-fenil)-1-(tetrahidro-piran-4-il)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
322	3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-metil-ciclohexila)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
323	{2-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4 <i>H</i> -1,2,6-triaza-azulen-1-il]-etil}-dimetil-amina.
324	3-(4-Cloro-fenil)-1-(1-óxi-piridin-2-ilmetil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
325	2-[1-Benzil-3-(4-cloro-fenil) - 4,5,7,8-tetrahidro-1 <i>H</i> -1,2,6-triaza-azulen-6-il]-acetamida;
326	3-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4 <i>H</i> -1,2,6-triaza-azulen-1-il]-propionitrila.
332	1-(4-Cloro-benzil)-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-triaza-azuleno;
333	3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-metil-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-triaza-azuleno;
334	3-(4-Cloro-fenil)-1-(3,4-difluor-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-triaza-azuleno;
335	3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-metil-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-triaza-azuleno;

EX	NOME QUÍMICO
336	3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-flúor-4-metil-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-triaza-azuleno; e
337	3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-flúor-3-metil-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-triaza-azuleno.

Compostos preferidos, que são pirazóis 2-substituídos fundidos, são selecionados do grupo que consiste em:

EX	NOME QUÍMICO
62	3-(4-Cloro-fenil)-2-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
64	3-(4-Cloro-fenil)-2-etil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
66	3-(4-Cloro-fenil)-2-propil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
68	2-Butil-3-(4-cloro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
70	3-(4-Cloro-fenil)-2-(2-ciclohexila-etil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
72	3-(4-Cloro-fenil)-2-fenetil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
82	Éster de metila de ácido 5-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4 <i>H</i> -1,2,6-triaza-azulen-2-il]-pentanóico;
83	Ácido 5-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4 <i>H</i> -1,2,6-triaza-azulen-2-il]-pentanóico;
84	5-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4 <i>H</i> -1,2,6-triaza-azulen-2-il]-pentan-1-ol;
89	Éster de metila de ácido 4-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4 <i>H</i> -1,2,6-triaza-azulen-2-il]-butírico;
90	Ácido 4-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4 <i>H</i> -1,2,6-triaza-azulen-2-il]-butírico;
92	4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4 <i>H</i> -1,2,6-triaza-azulen-2-il]-butan-1-ol;
94	3-(4-Cloro-fenil)-2-(3,4-diflúor-benzil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
95	3-(4-Cloro-fenil)-2-(4-metil-benzil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
97	3-(4-Cloro-fenil)-2-(3-flúor-4-metóxi-benzil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

EX	NOME QUÍMICO
122	3-(4-Cloro-fenil)-2-ciclohexilmetil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
126	3-(4-Cloro-fenil)-2-(2-metil-benzil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
127	2-Benzil-3-(4-cloro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
129	3-(4-Cloro-fenil)-2-(2,4-difluor-benzil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
130	éster de etila ácido 5-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-2-ilmetil]-furan-2-carboxílico;
131	3-(4-Cloro-fenil)-2-isobutil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
132	3-(4-Cloro-fenil)-2-(2-metóxi-benzil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
133	2-Benzil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
136	3-(4-Cloro-fenil)-2-tiofen-2-ilmetil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
139	3-(4-Cloro-fenil)-2-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
140	3-(4-Cloro-fenil)-2-(2,6-difluor-benzil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
141	3-(4-Cloro-fenil)-2-(2-trifluorometil-benzil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
143	3-(4-Cloro-fenil)-2-(2-etil-butil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
146	2-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-3-(4-cloro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
149	3-(4-Cloro-fenil)-2-pentafluorofenilmetil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
151	3-(4-Cloro-fenil)-2-naftalen-1-ilmetil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
153	3-(4-Cloro-fenil)-2-(3,4,5-trimetóxi-benzil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
155	2-(3,4-Bis-benzilóxi-benzil)-3-(4-cloro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

EX	NOME QUÍMICO
161	4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-2-ilmetil]-2-flúor-fenol;
163	4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-2-ilmetil]-3-metil-fenol;
164	2-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-2-ilmetil]-fenol;
176	2,3-Difenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
177	2-Ciclohexila-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
178	3-(4-Cloro-fenil)-2-ciclohexila-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
179	2-Ciclohexila-3-(4-trifluorometil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
180	2-Ciclopentil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
181	3-(4-Cloro-fenil)-2-ciclopentil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
182	2-Ciclopentil-3-(4-flúor-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
183	2-(1-Etil-propil)-3-(3-flúor-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
184	2-(1-Etil-propil)-3-(4-flúor-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
185	2-(1-Etil-propil)-3-tiofen-3-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
186	2-(1-Etil-propil)-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
187	3-(4-Cloro-fenil)-2-(2,2,2-triflúor-etil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
188	2-(2,2,2-Triflúor-etil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
189	2-Isopropil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
190	3-(4-flúor-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
191	2-(1-Etil-propil)-3-tiofen-2-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
192	2-Ciclopentil-3-tiofen-3-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
193	2-Etil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

EX	NOME QUÍMICO
194	2-Etil-3-(4-flúor-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
195	2-Etil-3-tiofen-2-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
196	2-(3-Cloro-fenil)-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
197	2-(3-flúor-fenil)-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
198	2-(2-Cloro-fenil)-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
199	2-Fenil-3-tiofen-2-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
200	3-(4-flúor-fenil)-2-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
201	3-(4-Cloro-fenil)-2-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
202	3-(3-Cloro-fenil)-2-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
203	2-Fenil-3- <i>p</i> -tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
204	2,3-Difenil - 4,5,6,7-tetrahidro-2 <i>H</i> -pirazol[4,3- <i>c</i>]piridina;
205	3-Fenil-2-(3-trifluorometil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
206	3-(4-Metóxi-fenil)-2-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
207	2-(4-Cloro-fenil)-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
208	6-Metil-2,3-difenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
209	2-Isopropil-3- <i>p</i> -tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
210	3-(4-Etil-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
211	3-(4-Cloro-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
212	4-(2-Isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azulen-3-il)-benzonitrila;
213	2-Isopropil-3-(4-trifluorometil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
214	2-Etil-3- <i>p</i> -tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
215	2-terc-Butil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
216	2-terc-Butil-3-(4-flúor-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
217	2-Ciclopentil-3- <i>p</i> -tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
218	2-Ciclopentil-3-(4-trifluorometil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
219	3-(3-Cloro-fenil)-2-ciclopentil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

EX	NOME QUÍMICO
220	2-Ciclopentil-3-(4-metóxi-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
221	2-(3,3-Dimetil-ciclopentil)-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
222	2-(3,3-Dimetil-ciclopentil)-3-(4-flúor-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
223	3-(4-Cloro-fenil)-2-(3,3-dimetil-ciclopentil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
224	2-Ciclohexila-3-(4-flúor-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
225	2-Ciclohexila-3-(3,4-diflúor-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
226	2-Ciclohexila-3- <i>p</i> -tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
227	2-Ciclohexila-3-(4-metóxi-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
228	4-(2-Ciclohexila-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azulen-3-il)-benzonitrila;
229	3-(3-Cloro-fenil)-2-ciclohexila-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
231	3-(4-flúor-fenil)-2-isopropil - 4,5,6,7-tetrahidro-2 <i>H</i> -pirazol[4,3- <i>c</i>]piridina;
232	2-Ciclopentil-3-furan-3-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
233	2-Ciclopentil-3-tiofen-2-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
234	2-terc-Butil-3-tiofen-3-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
235	2-terc-Butil-3-furan-3-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
236	2-Ciclopentil-3-(3,4-diflúor-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
238	3-(4-Cloro-fenil)-2-ciclobutil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
240	2-terc-Butil-3-tiofen-2-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
241	3-(3-Cloro-4-flúor-fenil)-2-ciclopentil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
242	2-Isopropil-3-(4-metóxi-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

EX	NOME QUÍMICO
243	2-Isopropil-3-(4-trifluorometóxi-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
244	2-Isopropil-3-(4-isopropil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
245	3-(4-terc-Butil-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
246	2-Isopropil-3-m-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
247	2-Isopropil-3-o-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
248	3-(3,4-Dicloro-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
249	2-Benzil-3-(4-flúor-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
250	2-Isopropil-3-tiofen-2-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
251	3-(2-Cloro-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
252	1-[4-(2-Isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azulen-3-il)-fenil]-etanona;
253	2-Isopropil-3-(4-nitro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
256	2-Benzil-3-(4-cloro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-triaza-azuleno;
257	2-Etil-3-(4-etil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
258	4-(2-Etil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azulen-3-il)-benzonitrila;
259	3-(4-flúor-fenil)-2-isopropil-6-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
260	3-(4-flúor-fenil)-2,6-diisopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
261	2-Etil-3-(4-isopropil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
262	2-Etil-3-(4-metóxi-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
263	2-Etil-3-(4-trifluorometil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
264	2-Etil-3-o-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
265	3-(2-Cloro-fenil)-2-etil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
266	2-Etil-3-(2-flúor-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
267	3-(2,4-Dicloro-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

EX	NOME QUÍMICO
268	[4-(2-Etil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azulen-3-il)-fenil]-dimetil-amina;
269	6-Benzil-3-(4-flúor-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
270	3-(4-flúor-fenil)-2-isopropil-6-(3-fenil-propil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
271	3-(4-flúor-fenil)-2-isopropil-6-fenetil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno; e
272	Éster de <i>terc</i> -butila de ácido 3-(4-flúor-fenil)-2-isopropil - 4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico.
274	3-(4'-Cloro-bifenil-4-il)-2-(2,2,2-trifluor-etil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
275	3-(4'-Cloro-bifenil-4-il)-2-ciclopentil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
276	2-Ciclobutil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
277	2-Ciclobutil-3-(4-flúor-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
278	2-Ciclobutil-3- <i>p</i> -tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
279	2-Ciclobutil-3-(4-trifluorometil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
280	4-(2-Ciclobutil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azulen-3-il)-benzonitrila
281	2-Ciclopropil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
282	2-Ciclopropil-3-(4-flúor-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
283	2-(1-Etil-propil)-3-(4-flúor-3-metil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
284	2-Ciclopropil-3- <i>p</i> -tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
285	2-Ciclopropil-3-tiofen-3-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
286	4-(2-Ciclopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azulen-3-il)-benzonitrila;
287	6-Benzil-2-isopropil-3-fenil - 4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazol[3,4- <i>c</i>]piridina;
288	2-Isopropil-3-fenil - 4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazol[3,4- <i>c</i>]piridina;

EX	NOME QUÍMICO
289	6-benzil-2-isopropil-3-tiofen-3-il - 4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazol[3,4-c]piridina;
290	6-benzil-2-isopropil-3-p-tolil - 4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazol[3,4-c]piridina.
291	6-benzil-3-(4-flúor-fenil)-2-isopropil - 4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazol[3,4-c]piridina;
292	3-(4-flúor-fenil)-2-isopropil - 4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazol[3,4-c]piridina;
293	2-Isopropil-3-p-tolil - 4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazol[3,4-c]piridina;
294	2-Ciclopentil-3-(4-flúor-fenil)-5,5,7,7-tetrametil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
295	2-Ciclopentil-5,5,7,7-tetrametil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
296	2-Isopropil-5,5,7,7-tetrametil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
297	3-(4-flúor-fenil)-2-isopropil-5,5,7,7-tetrametil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
298	2-sec-Butil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
299	2-sec-Butil-3-(4-flúor-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
300	2-sec-Butil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
301	2-sec-Butil-3-(4-trifluorometil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
302	2-Ciclopentil-3-(4-flúor-fenil)-6-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
303	4-(2-Isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azulen-3-il)-benzamida;
304	2-Isopropil-3-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
305	6-Benzil-3-(4-flúor-fenil)-2-isopropil-8-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
306	3-(4-flúor-fenil)-2-isopropil-8-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
307	3-(4-flúor-fenil)-2-isopropil-4-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

EX	NOME QUÍMICO
308	2-Ciclopentil-3-(4-flúor-fenil)-7-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
309	2-Ciclopentil-3-(4-flúor-fenil)-5-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
310	2-Ciclopentil-7-metil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
311	2-Isopropil-7-metil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
312	2-Isopropil-5-metil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
313	3-(4-flúor-fenil)-2-isopropil-7-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
314	3-(4-flúor-fenil)-2-isopropil-5-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
315	2-Isopropil-7-metil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
318	3-(4-Cloro-fenil)-2-piridin-2-ilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
327	3-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-2-il]-propionitrila;
328	3-(4-Cloro-fenil)-2-cicloheptil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
329	3-(4-Cloro-fenil)-2-ciclooctil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
330	3-(4-Cloro-fenil)-2-(4-metil-ciclohexila)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
331	2-Benzil-3-(4-cloro-fenil)-2,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-c]pirazol; e
338	3-(4-flúor-fenil)-2-isopropil-5,7-dimetil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno.

Em outra modalidade da presente invenção, os compostos preferidos são seleccionados do grupo que consiste em:

EX	NOME QUÍMICO
59	1-Benzil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
74	3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-metil-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

EX	NOME QUÍMICO
75	3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-flúor-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
76	3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-flúor-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
103	3-(4-Cloro-fenil)-1-tiofen-2-ilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
104	1-Benzil-3-tiofen-2-il-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
108	3-(4-Cloro-fenil)-1-(2,4-diflúor-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
160	4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]-2-flúor-fenol;
165	1-Benzil-3-(4-cloro-fenil)-6-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
166	1-Benzil-3-(4-cloro-fenil)-6-etil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
214	2-Etil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
257	2-Etil-3-(4-etil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno; e
273	Sal de citrato de 1-benzil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno.

Em ainda outra modalidade da presente invenção, os compostos preferidos são selecionados do grupo que consiste em:

EX	NOME QUÍMICO
131	3-(4-Cloro-fenil)-2-isobutil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
133	2-Benzil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
177	2-Ciclohexila-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
178	3-(4-Cloro-fenil)-2-ciclohexila-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
181	3-(4-Cloro-fenil)-2-ciclopentil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
182	2-Ciclopentil-3-(4-flúor-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

EX	NOME QUÍMICO
183	2-(1-Etil-propil)-3-(3-flúor-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
184	2-(1-Etil-propil)-3-(4-flúor-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
186	2-(1-Etil-propil)-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
191	2-(1-Etil-propil)-3-tiofen-2-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
215	2-terc-Butil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
216	2-terc-Butil-3-(4-flúor-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
217	2-Ciclopentil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
218	2-Ciclopentil-3-(4-trifluorometil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
220	2-Ciclopentil-3-(4-metóxi-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
236	2-Ciclopentil-3-(3,4-diflúor-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
238	3-(4-Cloro-fenil)-2-ciclobutil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
241	3-(3-Cloro-4-flúor-fenil)-2-ciclopentil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
242	2-Isopropil-3-(4-metóxi-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
277	2-Ciclobutil-3-(4-flúor-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
278	2-Ciclobutil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
279	2-Ciclobutil-3-(4-trifluorometil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
284	2-Ciclopropil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
300	2-sec-Butil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
302	2-Ciclopentil-3-(4-flúor-fenil)-6-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
306	3-(4-flúor-fenil)-2-isopropil-8-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno; e
310	2-Ciclopentil-7-metil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno.

Em mais outra modalidade da presente invenção, os compostos preferidos são selecionados do grupo que consiste em:

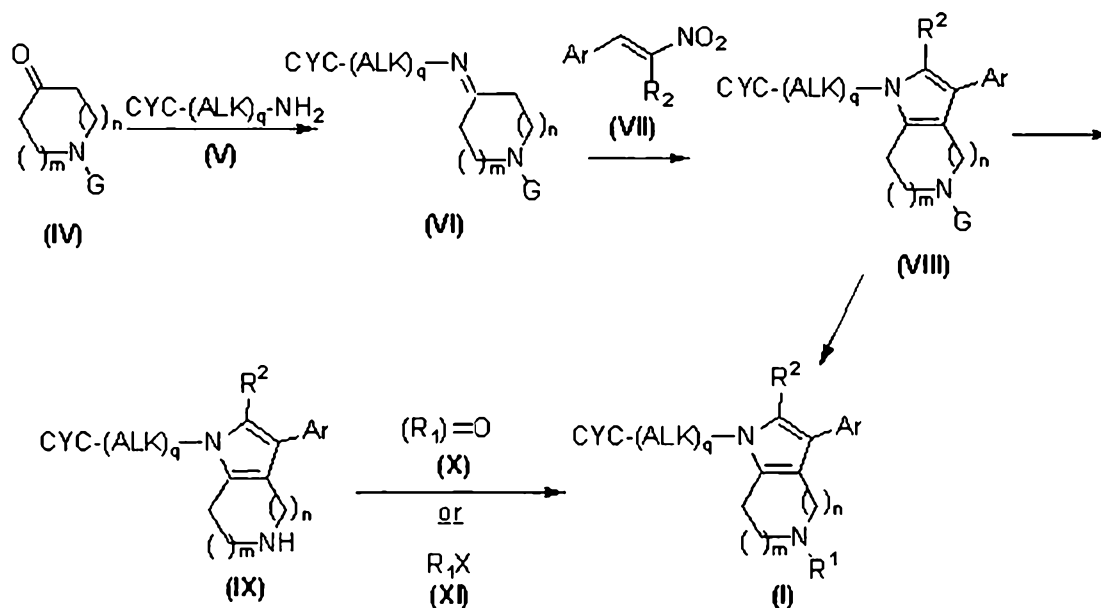
EX	NOME QUÍMICO
47	1-Benzil-3-(4-flúor-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
64	3-(4-Cloro-fenil)-2-etil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
118	3-(4-Cloro-fenil)-1-isobutil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
180	2-Ciclopentil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
190	3-(4-flúor-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
192	2-Ciclopentil-3-tiofen-3-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
209	2-Isopropil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
210	3-(4-Etil-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
211	3-(4-Cloro-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
212	4-(2-Isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azulen-3-il)-benzonitrila;
213	2-Isopropil-3-(4-trifluorometil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
232	2-Ciclopentil-3-furan-3-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
233	2-Ciclopentil-3-tiofen-2-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
284	2-Ciclopropil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;
300	2-sec-Butil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno; e
315	2-Isopropil-7-metil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno.

As características e vantagens da invenção são aparentes para alguém versado na técnica. Com base nesta descrição, incluindo o sumário, descrição detalhada, antecedente, exemplos e reivindicações, alguém de experiência ordinária na técnica será capaz de fazer modificações e adaptações a várias condições e usos. As publicações aqui descritas são incorporadas por referência em sua totalidade.

Os compostos heterocíclicos fundidos da fórmulas (I), (II) e (III) podem ser preparados por vários esquemas de reação. O acesso aos compostos da fórmula (I) é descrito no Esquema 1. A preparação de compostos da fórmula (II) é descrita nos Esquemas 2, 3, 5 e 6. A síntese de compostos da fórmula (III) é mostrada nos Esquemas 3 e 4. As pessoas versadas na

técnica reconhecerão que certos compostos são mais vantajosamente produzidos por um esquema quando comparado o outro.

Esquema 1



Legenda das Figuras

- 5 - $\text{CYC} = \text{CIC}$
 - $\text{ALK} = \text{ALQU}$

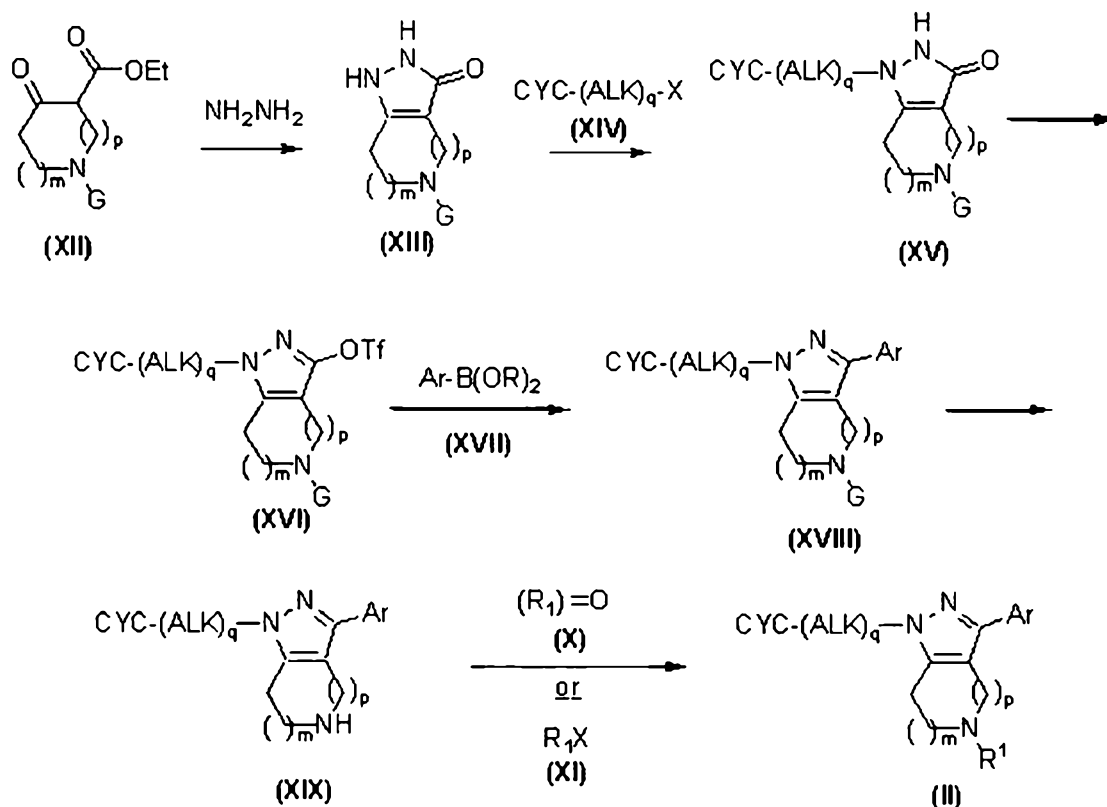
Referindo-se ao Esquema 1, os compostos da fórmula (I) podem ser preparados a partir de compostos da fórmula (IV). A porção de amina em compostos da fórmula (IV) pode ser adequadamente protegida, mostrada por substituinte G, como um alquila ou benzilamina, amida, carbamato ou outros grupos tais como aqueles descritos em "Protecting Groups In Organic Synthesis", 3^a ed.; T.W. Greene e P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, 1999 (G é C_{1-6} alquila, $-\text{COOC}_{1-6}$ alquila, $-(\text{C}=\text{O})\text{C}_{1-6}$ alquila ou benzila não substituída ou substituída com $-\text{OC}_{1-6}$ alquila ou C_{1-6} alquila). Um grupo de proteção preferido seria o grupo de carbamato de t-butila (Boc). O grupo de grupo funcional de carbonila do composto (IV) pode ser tratado com uma amina primária do tipo (V), em um solvente adequado tipo THF, tolueno, benzeno, metanol ou etanol em temperaturas entre 20 e 110°C com remoção de água por mecanismo de Dean-Stark ou pela adição de um agente de desidratação tal como SiO_2 , MgSO_4 , CuSO_4 , $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ ou peneiras moleculares de 4 Å para formar as iminas correspondentes do tipo (VI). Os solventes preferidos são

tolueno e etanol com agentes de desidratação preferidos sendo SiO_2 e pe-
neiras moleculares de 4 Å. Alguém versado na técnica reconheceria que as
iminas do tipo (VI) podem existir como mais do que uma forma tautomérica.
Os compostos do tipo (VI) podem em seguida ser tratados com um nitroole-
5 fina do tipo (VII) para produzir compostos de pirrol da fórmula (VIII). Alguém
de experiência na técnica reconheceria que iminas da fórmula (VI), existen-
tes como mais que um tautômero de enamina, dariam origem a regioisôme-
ros no tratamento com uma nitroolefina do tipo (VII) dependendo da estrutu-
ra do composto da fórmula (IV). O grupo de proteção no nitrogênio pode ser
10 removido empregando-se métodos geralmente aceitos ou, dependendo do
tipo de grupo envolvido, pode ser convertido diretamente aos compostos da
fórmula (I). Mais especificamente, um grupo tal como um carbamato de t-
butila pode ser removido com um ácido tipo ácido trifluoroacético ou ácido
clorídrico e similares em um solvente tal como CH_2Cl_2 , etanol ou metanol
15 para proporcionar compostos da fórmula (IX). Geralmente será reconhecido
que compostos da fórmula (IX) representam um subgrupo de compostos da
fórmula (I), em que R^1 é igual a H. Os compostos da fórmula (IX) e (I) podem
ser convertidos em seus sais correspondentes empregando-se métodos co-
nhecidos por aqueles versados na técnica.

20 Os compostos tal como (I), podem ser preparados a partir de
compostos do tipo (IX) empregando-se métodos sintéticos convencionais tal
como alquilação ou aminação redutora. Desta maneira, o tratamento de
compostos da fórmula (IX) com um composto da fórmula (X) contendo um
grupo de carbonila na presença de um redutor tal como NaBH_4 , NaBH_3CN ,
25 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ou gás de hidrogênio na presença de um catalisador em um
solvente tal como CH_2Cl_2 , DCE, THF, etanol, metanol ou similar, proporcio-
nará compostos da fórmula (I). Alguém versado na técnica reconhecerá que
a adição de ácido para diminuir o pH da mistura de reação para menos do
que pH 7 pode ser requerida. Os exemplos de ácidos podem incluir AcOH,
30 $\text{Ti}(\text{O-iPr})_4$, ácido trifluoroacético ou ácido clorídrico e similares. Além disso,
os compostos tal como (IX), podem ser tratados com agente de alquilação
do tipo (XI). Por exemplo, o tratamento com um cloreto de alquila, brometo,

iodeto, mesilato ou tosilato (em que X é Cl, Br, I, OMs, OTs ou similares) em solvente tal como DMF, DMA, THF ou etanol e na presença de uma base tipo NaHCO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 ou Cs_2CO_3 produzirão compostos da fórmula (I).

5 Esquema 2

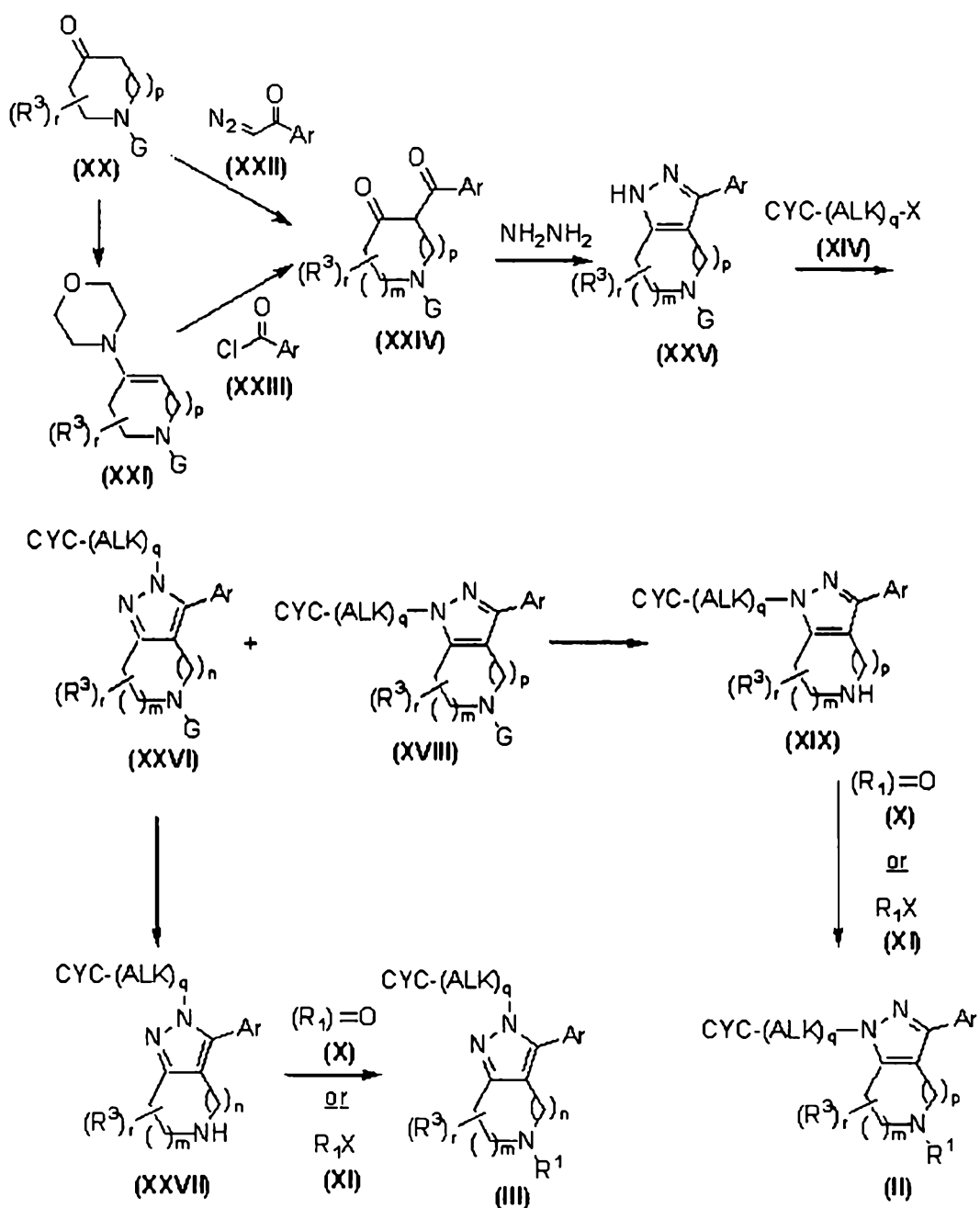


Referindo-se ao Esquema 2, os compostos da fórmula (II) podem ser preparados a partir de compostos da fórmula (XII). Como no Esquema 1, a porção de amina em compostos da fórmula (XII) pode ser adequadamente protegida, mostrada por substituinte G, como uma alquila ou benzilamina, amida, carbamato ou outros grupos tais como aqueles descritos em "Protecting Groups In Organic Synthesis", 3^a ed.; T.W. Greene e P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, 1999. Um grupo de proteção preferido seria o grupo de carbamato de t-butila (Boc). A condensação de hidrazina com compostos da fórmula (XII) em um solvente como metanol, etanol, isopropanol ou álcool de t-butila em temperaturas de 20 a 80°C formará compostos de tipo (XIII). Alguém versado na técnica reconhecerá que os compostos da fórmula (XIII) podem existir em mais do que uma forma de ressonância. Mais

especificamente, compostos da fórmula (XIII) são tautoméricos com os 3-hidroxipirazóis correspondentes. Compostos tal como (XIII) podem ser tratados com um agente de alquilação tal como fórmula (XIV) para proporcionar compostos de tipo (XV). Por exemplo, o tratamento com um cloreto de alquila ou benzila, brometo, iodeto, mesilato ou tosilato (em que X é Cl, Br, I, OMs, OTs e similares) em DMF, DMA, THF ou etanol na presença de uma base como NaHCO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , NaH , *terc*-butóxido de potássio ou Cs_2CO_3 proporcionarão compostos da fórmula (XV). Alguém versado na técnica reconhecerá que a alquilação de compostos da fórmula (XIII) pode dar origem a regioisômeros. Os compostos de tipo (XV) podem ser convertidos em um precursor para reações de acoplamento cruzado catalisadas por metal de transição, tal como Stille, Suzuki, Negishi ou outras tais reações de acoplamento conhecidas por alguém versado na técnica. Por exemplo, o tratamento com POCl_3 , PCl_3 , PCl_5 , PBr_3 ou POBr_3 pode proporcionar os 3-halopirazóis correspondentes. Um método preferido envolveria o tratamento com um agente triflatação tal como anidrido trifluorometanossulfônico ou N-feniltrifluorometanossulfonimida em DCE, CH_2Cl_2 , THF e similares na presença de uma base como piridina, trietilamina ou diisopropiletilamina para fornecer triflatos de pirazol da fórmula (XVI). O tratamento de triflatos da fórmula (XVI) com um composto de organobóro da fórmula (XVII) na presença de um catalisador como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{PdCl}_2(\text{P}o\text{-tol}_3)_2$, $\text{PdCl}_2(\text{dppe})$ ou $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ em um solvente tal como misturas de THF, 1,4-dioxano, DMA, DMF, DME, tolueno, tolueno/etanol ou tolueno/ H_2O , na presença de uma base tal como Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , K_3PO_4 , KF , CsF , KOAc e similares proporcionará compostos da fórmula (XVIII). Catalisadores preferidos são $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ e $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, com ou sem aditivos tal como dppf e Bu_4NBr catalítico. Os solventes preferidos incluem misturas de THF, 1,4-dioxano, tolueno e tolueno/ H_2O com bases preferidas sendo Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 e K_3PO_4 . O grupo de proteção no nitrogênio de compostos da fórmula (XVIII) pode ser removido empregando métodos geralmente aceitáveis, que alguém versado na técnica reconheceria. Mais especificamente, um grupo tal como um carbamato de t-butila pode ser removido com um áci-

- do como ácido trifluoroacético ou ácido clorídrico e similares em um solvente tal como CH_2Cl_2 , etanol ou metanol para proporcionar compostos da fórmula (XIX). Os compostos da fórmula (XIX) ou (II) podem ser convertidos para seus sais correspondentes empregando métodos conhecidos por aqueles versados na técnica. Por exemplo, aminas da fórmula (XIX) podem ser tratadas com ácido cítrico em um solvente tal como metanol para fornecer o sal de citrato correspondente. Geralmente será reconhecido que os compostos da fórmula (XIX) representam um subgrupo de compostos da fórmula (II), em que R^1 é igual a H.
- Compostos tal como (II) podem ser preparados de compostos de tipo (XIX) empregando métodos sintéticos convencionais tal como alquilação ou aminação redutora. Desse modo, o tratamento de compostos da fórmula (XIX) com um composto da fórmula (X) contendo um grupo de carbonila na presença de um redutor tal como NaBH_4 , NaBH_3CN , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ou gás de hidrogênio na presença de um catalisador em um solvente tal como CH_2Cl_2 , DCE, THF, etanol, metanol ou similares proporcionará compostos da fórmula (II). Alguém versado na técnica reconhecerá que a adição de ácido para diminuir o pH da mistura de reação a menos do que pH 7 pode ser requerida. Exemplos de ácidos podem incluir AcOH , $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$, ácido trifluoroacético ou ácido clorídrico e similares. Além disso, os compostos tal como (XIX) podem ser tratados com um agente de alquilação de tipo (XI). Por exemplo, tratamento com um cloreto de alquila, brometo, iodeto, mesilato ou tosilato (em que X é Cl, Br, I, OMs, OTs e similares) em solvente tal como DMF, DMA, THF ou etanol e na presença de uma base como NaHCO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 ou Cs_2CO_3 produzirão compostos da fórmula (II).

Esquema 3



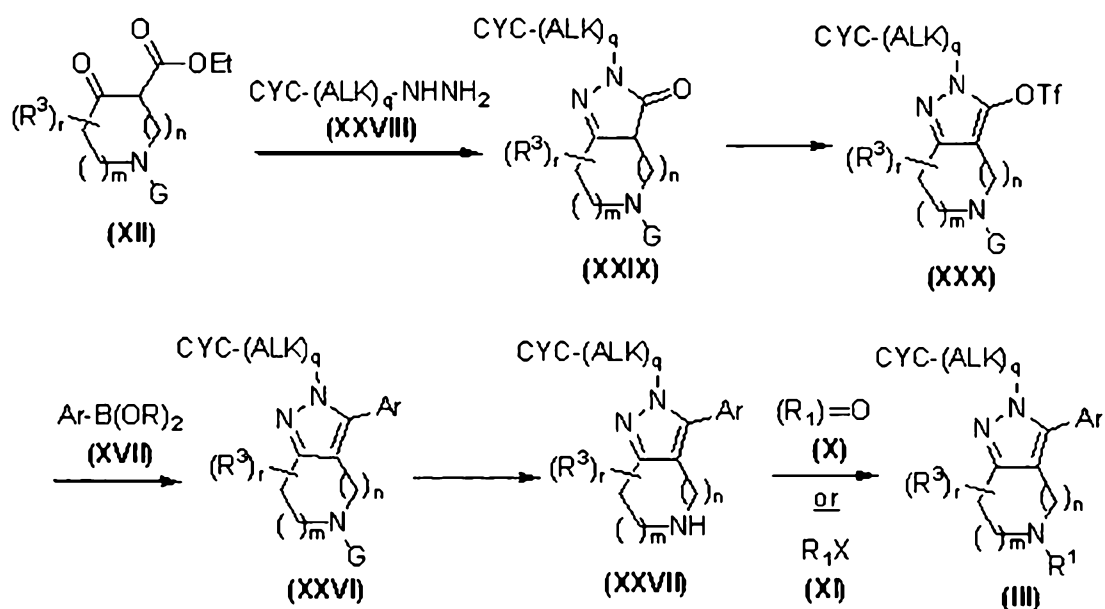
Referindo-se ao Esquema 3, os compostos da fórmula (II), (III), (XXVII) e (XXVIII) podem ser preparados como descrito. A porção da amina em compostos da fórmula (XX) pode ser protegida adequadamente, mostrada pelo substituinte G, como uma alquila ou benzil amina, amida, carbamato ou outros grupos tal como aqueles descritos em "Protecting Groups In Organic Synthesis", 3ª edição; T.W. Greene e P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, 1999. Um grupo de proteção preferido seria o grupo de carbamato de t-butila

(Boc). O grupo funcional de carbonila de composto (XX) pode ser tratado com uma amina secundária saturada, tal como morfina, em um solvente adequado como tolueno ou benzeno em temperaturas entre 20 e 110°C com remoção de água por um mecanismo Dean-Stark com ou sem um catalisador ácido tal como TsOH, proporcionará as enaminas correspondentes de tipo (XXI). Alguém versado na técnica reconheceria que enaminas de tipo (XXI) puderam existir como mais do que um regioisômero de enamina dependendo da estrutura do composto da fórmula (XX). O tratamento de enaminas (XXI) com um cloreto de benzoíla proporcionará os compostos de dicetona da fórmula (XXIV). Adicionalmente, o grupo funcional de carbonila de composto (XX) pode ser tratado com uma diazocetona na presença de um ácido de Lewis, tal como BF_3 , para produzir os compostos de dicetona (XXIV) diretamente. A condensação de hidrazina com compostos da fórmula (XXIV) em um solvente como metanol, etanol, isopropanol ou álcool de t-butila em temperaturas de 20 a 80°C formará compostos de pirazol de tipo (XXV). Os compostos tais como (XXV) podem ser tratados com um agente de alquilação da fórmula (XIV). Por exemplo, o tratamento com um cloreto de alquila ou benzila, brometo, iodeto, mesilato ou tosilato (em que X é Cl, Br, I, OMs, OTs e similares) em DMF, DMA, THF ou etanol na presença de uma base como NaHCO_3 , Na_2CO_3 , NaH, *tert*-butoxido de potássio, K_2CO_3 ou Cs_2CO_3 proporcionará uma mistura de compostos da fórmula (XXVI) e (XVIII). Alguém versado na técnica reconheceria que uma mistura de compostos da fórmula (XXVI) e (XVIII) pode ser separada por técnicas de cristalização ou cromatográficas. O grupo de proteção no nitrogênio pode ser removido empregando métodos geralmente aceitáveis, que alguém versado na técnica reconheceria. Mais especificamente, um grupo tal como um carbamato de t-butila pode ser removido de compostos da fórmula (XXVI) e (XVIII) com um ácido como ácido trifluoroacético ou ácido clorídrico e similares em um solvente tal como CH_2Cl_2 , etanol ou metanol para proporcionar compostos da fórmula (XXVII) e (XIX) respectivamente. Os compostos da fórmula (XXVII), (XIX), (II) ou (III) podem ser convertidos aos seus sais correspondentes empregando métodos conhecidos por aqueles versados na técnica.

Geralmente será reconhecido que compostos da fórmula (XXVII) e (XIX) representam subgrupos de compostos da fórmula (III) e (II) respectivamente, em que R^1 é igual a H.

Os compostos tais como (II) e (III) podem ser preparados de compostos da fórmula (XIX) e (XXVII) respectivamente, empregando métodos sintéticos convencionais tal como alquilação ou aminação redutora. Desse modo, o tratamento de compostos da fórmula (XIX) com um composto da fórmula (X) contendo um grupo de carbonila na presença de um redutor tal como NaBH_4 , NaBH_3CN , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ou gás de hidrogênio na presença de um catalisador em um solvente tal como CH_2Cl_2 , DCE, THF, etanol, metanol ou similares proporcionará compostos da fórmula (II). Alguém versado na técnica reconhecerá que a adição de ácido para diminuir o pH da mistura de reação para menos do que pH 7 pode ser requerida. Os exemplos de ácidos podem incluir AcOH , $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$, ácido trifluoroacético ou ácido clorídrico e similares. Além disso, os compostos tal como (XIX) podem ser tratados com um agente de alquilação de tipo (XI). Por exemplo, o tratamento com um cloreto de alquila, brometo, iodeto, mesilato ou tosilato (em que X é Cl, Br, I, OMs, OTs e similares) em solvente tal como DMF, DMA, THF ou etanol na presença de uma base como NaHCO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 ou Cs_2CO_3 produzirá compostos da fórmula (II).

Esquema 4



Legenda do Esquema

- ALK = ALQU

Referindo-se ao Esquema 4, os compostos da fórmula (III) podem ser preparados como esboçados. A porção da amina em compostos da fórmula (XII) pode ser adequadamente protegida, mostrada por substituinte G, como uma alquil ou benzil amina, amida, carbamato ou outros grupos tais como aqueles descritos em "Protecting Groups In Organic Syntesis", 3ª edição; T.W. Greene e P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, 1999. A condensação de uma hidrazina de alquila ou arila de tipo (XXVIII), ou o sal desta, com os compostos da fórmula (XII) em um solvente como metanol, etanol, isopropanol ou álcool de t-butila em temperaturas de 20 a 80°C com ou sem uma base tal como NaHCO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, trietilamina ou diisopropiletilamina proporcionará os compostos da fórmula (XXIX). Os solventes preferidos são etanol e álcool de t-butila com bases preferidas sendo trietilamina e diisopropiletilamina. Os compostos da fórmula (XXIX) podem ser convertidos em um precursor para reações de acoplamento cruzado de metal de transição, tal como Stille, Suzuki, Negishi ou outras tais reações de acoplamento conhecidas por alguém versado na técnica. Por exemplo, o tratamento com POCl₃, PCl₃, PCl₅, PBr₃ ou POBr₃ pode proporcionar os 3-halopirazóis correspondentes. Um método preferido envolveria o tratamento com um agente de triflatação tal como anidrido trifluorometanossulfônico ou N-feniltrifluorometanossulfonimida em DCE, CH₂Cl₂, THF e similares na presença de uma base como piridina, trietilamina ou diisopropiletilamina para fornecer triflatos de pirazol da fórmula (XXX). O tratamento de triflatos da fórmula (XXX) com um composto de organoboro da fórmula (XVII) na presença de um catalisador como Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂, PdCl₂(Po-tol)₃, PdCl₂(dppe) ou PdCl₂(dppf) em um solvente tal como misturas de THF, 1,4-dioxano, DMA, DMF, DME, tolueno, tolueno/etanol ou tolueno/H₂O, na presença de uma base tal como Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, K₃PO₄, KF, CsF, KOAc e similares proporcionará os compostos da fórmula (XXVI). Catalisadores preferidos são Pd(PPh₃)₄ e PdCl₂(dppf), com ou sem aditivos tal como dppf e Bu₄NBr catalítico. Os solventes preferidos são THF, 1,4-dioxano, to-

lueno e misturas de tolueno/H₂O com bases preferidas sendo Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃ e K₃PO₄. O grupo de proteção no nitrogênio de compostos da fórmula (XXVI) pode ser removido empregando métodos geralmente aceitos, que alguém versado na técnica reconheceria. Mais especificamente, um

5 grupo tal como um carbamato de t-butila pode ser removido com um ácido como ácido trifluoroacético ou ácido clorídrico e similares em um solvente tal como CH₂Cl₂, etanol ou metanol para proporcionar os compostos da fórmula (XXVII). Os compostos da fórmula (XXVII) ou (III) podem ser convertidos para seus sais correspondentes empregando métodos conhecidos por aque-

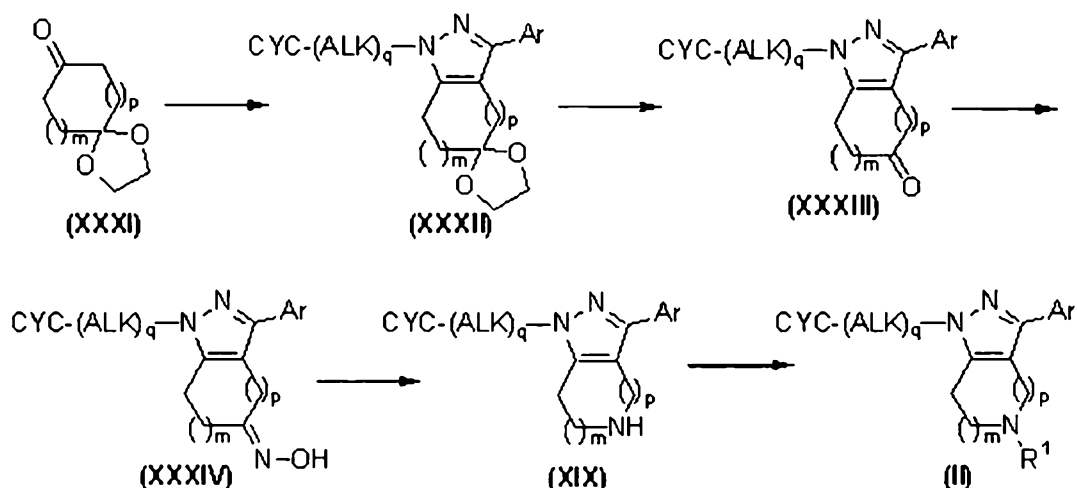
10 les versados na técnica. Geralmente será reconhecido que compostos da fórmula (XXVII) representam um subgrupo de compostos da fórmula (III), em que R¹ é igual a H.

Os compostos tal como (III) podem ser preparados de compostos de tipo (XXVII) empregando métodos sintéticos convencionais tal como

15 alquilação ou aminação redutora. Desse modo, o tratamento dos compostos da fórmula (XXVII) com um composto da fórmula (X) contendo um grupo de carbonila na presença de um redutor tal como NaBH₄, NaBH₃CN, NaBH(OAc)₃ ou gás de hidrogênio na presença de um catalisador em um solvente tal como CH₂Cl₂, DCE, TF, etanol, metanol ou similar proporcionará

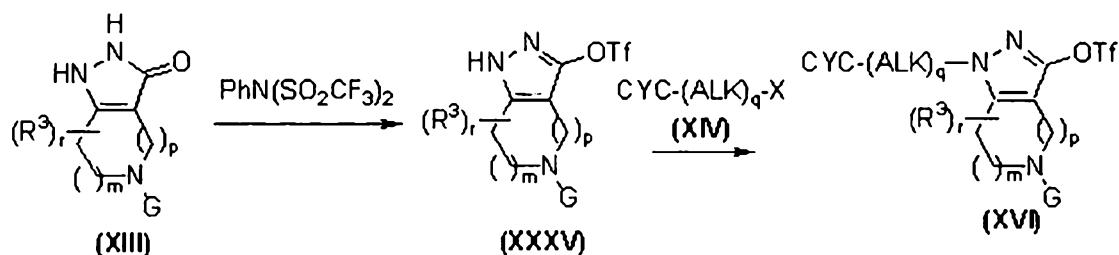
20 compostos da fórmula (III). Alguém versado na técnica reconhecerá que a adição de ácido para diminuir o pH da mistura de reação a menos do que pH 7 pode ser requerida. Exemplos de ácidos podem incluir AcOH, Ti(O-iPr)₄, ácido trifluoroacético ou ácido clorídrico e similares. Além disso, os compostos tais como (XXVII) podem ser tratados com agente de alquilação do tipo

25 (XI). Por exemplo, o tratamento com um cloreto de alquila, brometo, iodeto, mesilato ou tosilato (em que X é Cl, Br, I, OMs, OTs ou similares) em solvente tal como DMF, DMA, THF ou etanol na presença de uma base tipo NaHCO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃ ou Cs₂CO₃ proporcionará compostos da fórmula (III).

Esquema 5

Referindo-se ao Esquema 5, em uma modalidade alternativa, compostos da fórmula (II) podem ser preparados de uma cetona de fórmula (XXXI). Uma cetona de fórmula (XXXI) pode ser convertida para o pirazol da fórmula (XXXII) de acordo com o procedimento mostrado no Esquema 3 para a conversão de um composto da fórmula (XX) em um composto da fórmula (XVIII). Um composto da fórmula (XXXIII) pode ser preparado de um composto da fórmula (XXXII) em tratamento com ácido aquoso. Por exemplo, o tratamento de um composto da fórmula (XXXII) com HCl em THF aquoso em temperaturas proporcionará compostos da fórmula (XXXIII). Uma cetona da fórmula (XXXIII) pode ser convertida em uma oxima da fórmula (XXXIV) por tratamento com hidroxilamina, preferivelmente no tratamento com hidroxilamina em piridina. Compostos da fórmula (XXXIV) podem existir como um único isômero ou mistura de estereoisômeros. O tratamento de uma oxima da fórmula (XXXIV) com um agente redutor de hidreto pode proporcionar compostos da fórmula (XIX). Em uma modalidade preferida, o agente de redução é hidreto de diisobutilalumínio em CH_2Cl_2 . A conversão de compostos da fórmula (XIX) para compostos da fórmula (II) pode ser realizado empregando os métodos descritos no Esquema 3.

Esquema 6



Referindo-se ao Esquema 6, em uma modalidade alternativa, compostos de fórmula (XIX) podem da mesma forma ser preparados como esboçado. O porção amina em compostos da fórmula (XIII) pode ser protegida adequadamente, mostrado por substituinte G, como um alquil ou benzil amina, amida, carbamato ou outros grupos tais como aqueles descritos em "Protecting Groups In Organic Synthesis", 3ª ed.; T.W. Greene e P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, 1999. Preferivelmente, a seqüência esboçada no Esquema 6 pode ser empregada para compostos onde $p = 1$, $m = 2$ e $G =$ carbamoila de t-butila. O tratamento de pirazolonas da fórmula (XIII) com um agente de triflatação tal como N-feniltrifluorometanossulfonimida ou anidrido trifluorometanossulfônico em piridina ou outra base de amina não-nucleofílica produz triflatos de pirazol da fórmula (XXXV). Compostos tal como (XXXV) podem ser tratados com um agente de alquilação de fórmula (XIV). Por exemplo, o tratamento com um cloreto de alquila ou benzila, brometo, iodeto, mesilato ou tosilato (em que X é Cl, Br, I, OMs, OTs ou similares) em DMF, DMA, THF ou etanol na presença de uma base como NaHCO_3 , Na_2CO_3 , NaH , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 ou terc-butóxido de potássio proporcionará compostos da fórmula (XVI). Preferivelmente, a alquilação é afetada empregando agentes de alquilação tais como brometo de benzila na presença de uma base adequada tal como terc-butóxido de potássio. Pirazóis de fórmula (XVI) podem ser levados adiante como descrito no Esquema 2 para fornecer compostos de fórmula (XIX) e (II).

Os compostos da presente invenção são moduladores de receptor de serotonina, e como tais, os compostos são úteis no tratamento de estados de doença mediadas por serotonina. Particularmente, os compostos podem ser empregados no tratamento ou prevenção de distúrbios de CNS,

tais como transtornos de sono, depressão/ansiedade, transtorno de ansiedade generalizado, esquizofrenia, transtornos bipolares, transtornos psicóticos, transtorno obsessivo-compulsivo, transtornos de humor, estresse pós-traumático e outros transtornos relacionados com estresse, enxaqueca, dor, transtornos alimentares, obesidade, disfunção sexual, distúrbios metabólicos, desequilíbrio hormonal, abuso de álcool, distúrbios de vício, náusea, inflamação, hipertensão centralmente mediada, distúrbios de sono/vigília, dessincronose e anormalidades do ritmo circadiano. Os compostos podem da mesma forma ser empregados no tratamento e prevenção de hipotensão, distúrbios vasculares periféricos, choque cardiovascular, distúrbios renais, motilidade gástrica, diarreia, cólon espasmódico, distúrbio de intestino irritável, isquemias, choque séptico, incontinência urinária e outros distúrbios relacionados aos sistemas gastrointestinais e vasculares. Além disso, os compostos da presente invenção podem ser empregados no tratamento ou prevenção de uma faixa de distúrbios oculares incluindo glaucoma, neurite ótica, retinopatia diabética, edema retinal e degeneração de macular relacionada com idade.

Os compostos da presente invenção são moduladores de 5-HT₇ e muitos são antagonistas de 5-HT₇. Como tal, os compostos são úteis no tratamento de estados de doença mediados por 5-HT₇. Onde os compostos possuem atividade antagonista de 5-HT₇ significativa, eles podem ser particularmente úteis no tratamento ou prevenção da depressão/ansiedade, distúrbios de sono/vigília, dessincronose, enxaqueca, incontinência urinária, motilidade gástrica e distúrbios de intestino irritáveis.

Muitos compostos da presente invenção são moduladores de 5-HT₂ e muitos são antagonistas de 5-HT₂. Como tal, os compostos são úteis no tratamento de condições e doenças mediadas por 5-HT₂. Onde os compostos possuem atividade agonista de 5-HT₂ significativa, eles podem ser particularmente úteis no tratamento ou prevenção de depressão/ansiedade, distúrbio de ansiedade generalizado, esquizofrenia, transtornos bipolares, transtornos psicóticos, transtorno obsessivo-compulsivo, transtornos de humor, distúrbios de estresse pós-traumático, distúrbios de sono, disfunção

sexual, transtornos alimentares, enxaqueca, distúrbios de vício e distúrbios vasculares cerebrais.

É antecipado que os compostos da invenção podem ser administrados por vias orais ou parenterais, incluindo administração intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutânea, retal e tópica, e inalação. Para administração oral, os compostos da invenção serão fornecidos geralmente na forma de comprimidos ou cápsulas ou como uma solução aquosa ou suspensão. Os comprimidos para uso oral podem incluir o ingrediente ativo misturado com excipientes farmacologicamente aceitáveis tais como diluentes inertes, agentes desintegrantes, agentes aglutinantes, agentes lubrificantes, agentes adoçantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes e conservantes. Diluentes inertes adequados incluem carbonato de cálcio e sódio, fosfato de cálcio e sódio e lactose. Amido de milho e ácido algínico são agentes desintegrantes adequados. Agentes de ligação podem incluir goma e gelatina. O agente lubrificante, se presente, geralmente será estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco. Se desejado, os comprimidos podem ser revestidos com um material tal como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila, para retardar a absorção no trato gastrointestinal. As cápsulas para uso oral incluem cápsulas de gelatina duras nas quais o ingrediente ativo é misturado com um diluente sólido e cápsulas de gelatina macias, em que o ingrediente ativo é misturado com água ou um óleo tal como óleo de amendoim, óleo de parafina ou azeite de oliva. Para uso intramuscular, intraperitoneal, subcutâneo e intravenoso, os compostos da invenção geralmente serão fornecidos em suspensões ou soluções aquosas estéreis, tamponadas em um pH apropriado e isotonicidade. Veículos aquosos adequados incluem a solução de Ringer e cloreto de sódio isotônico. Suspensões aquosas de acordo com a invenção podem incluir agentes de suspensão tais como derivado de celulose, alginato de sódio, polivinilpirrolidona e goma tragacanto e um agente de umectação tal como lecitina. Conservantes adequados para suspensões aquosas incluem p-hidroxibenzoato de n-propila e etila.

Doses eficazes dos compostos da presente invenção podem ser verificadas por métodos convencionais. O nível de dosagem específico reque-

rido para qualquer paciente particular dependerá de vários fatores, incluindo gravidade da condição a ser tratada, da via de administração e do peso do paciente. Em geral, entretanto, é antecipado que a dose diária (se administrada como uma única dose ou como doses divididas) será na faixa de 0,01 a 1000 mg por dia, mais usualmente de 1 a 500 mg por dia, e ainda mais usualmente de 10 a 200 mg por dia. Expresso como dosagem única por peso corporal, uma dose típica que espera-se que esteja entre 0,0001 mg/kg e 15 mg/kg, especialmente entre 0,01 mg/kg e 7 mg/kg e mais especialmente entre 0,15 mg/kg e 2,5 mg/kg.

10 Exemplos

A fim de ilustrar a invenção, os seguintes exemplos são incluídos. Estes exemplos não limitam a invenção. Eles são apenas destinados a sugerir um método de praticar a invenção. Aqueles versados na técnica podem encontrar outros métodos de praticar a invenção, que são óbvios para eles. Entretanto, esses métodos são julgados estarem dentro do escopo desta invenção.

Protocolo para HPLC de Fase Reversa Preparativa

Gilson®

Coluna: Pacote YMC ODS-A, 5 µm, 75x30 mm

20 Taxa de fluxo: 25 mL/min

Deteção: $\lambda = 220 \text{ \& } 254 \text{ nm}$

Gradiente (acetonitrilo/água, 0,5% de ácido trifluoroacético)

1) 0,0 min 15% de acetonitrila/85% de água

2) 20,0 min 99% de acetonitrila/1% de água

25 Protocolo para HPLC (Fase Reversa)

Método A:

Hewlett Packard Série 1100

Coluna: Agilent ZORBAX® Bonus RP, 5 µm, 4,6x250 mm,

Taxa de fluxo: 1 mL/min

30 Deteção: $\lambda = 220 \text{ \& } 254 \text{ nm}$

Gradiente (acetonitrila/água, 0,05% de ácido trifluoroacético)

1) 0,0 min 1% de acetonitrila/99% de água

2) 20,0 min 99% de acetonitrila/1% de água

Método B:

Hewlett Packard HPLC

Coluna: Agilent ZORBAX® Eclipse XDB-C8, 5 µm, 4,6x150 mm,

5 Taxa de fluxo: 1 mL/min

Deteção: $\lambda = 220$ & 254 nm

Gradiente (acetonitrila/água, 0,05% de ácido trifluoroacético)

1) 0,0 min 1% de acetonitrila/99% de água

2) 8,0 min 99% de acetonitrila/1% de água

10 3) 12,0 min 99% de acetonitrila/1% de água

Protocolo para SFC Preparativa

Tar Technologies®

Coluna: Chiracel DC, 10 µm, 250x20 mm,

Taxa de fluxo: 37gm/min

15 Deteção: $\lambda = 220$ & 254 nm

Fase móvel: Isocrática 30% de IPA/70% de CO₂

Pressão: 150 Bars

Temperatura: 35°C

Protocola para SFC Analítico

20 Jasco®

Coluna: Chiracel DC, 10 µm, 250x4,6 mm,

Taxa de fluxo: 1 gm/min

Deteção: $\lambda = 220$ & 254 nm

Fase móvel: Isocrática 30% de IPA/70% de CO₂

25 Pressão: 150 Bars

Temperatura: 35°C

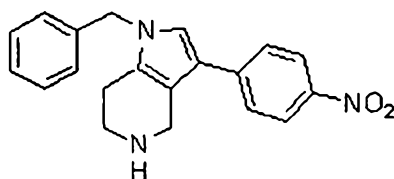
Espectros de massa foram obtidos em uma Agilent série 1100 MSD empregando-se ionização de eletrovaporização (ESI) em modos positivos ou negativos como indicado.

30 Cromatografia de camada fina foi realizada empregando Merk sílica-gel 60 F₂₅₄ 2,5 cm x 7,5 cm 250 µm ou 5,0 cm x 10,0 cm 250 µm de placas de sílica-gel pré-revestidas. Cromatografia de camada fina preparati-

va foi realizada empregando EM Science sílica-gel 60 F₂₅₄ 20 cm x 20 cm 0,5 mm de placas pré-revestidas com uma zona de concentração de 20 cm x 4 cm.

- 5 Espectros de NMR foram obtidos em um espectrômetro Bruker modelo DPX400 (400 MHz), DPX500 (500 MHz) ou DPX600 (600 MHz). O formato dos dados de ¹H NMR abaixo é: troca química em ppm abaixo do campo da referência de tetrametilsilano (multiplicidade, constante de acoplamento *J* em Hz, integração).

Exemplo 1



- 10 1-Benzil-3-(4-nitro-fenil) - 4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirrol[3,2-c]piridina.

Etapa A. Éster de *terc*-butila de ácido 1-benzil-3-(4-nitro-fenil)-1,4,6,7-tetrahydro-pirrol[3,2-c]piridina-5-carboxílico.

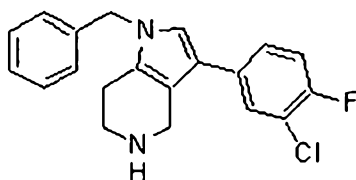
- 15 Em uma solução agitada de éster de *terc*-butila de ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico (0,69 g) em tolueno (5 mL) foram adicionado 378 µL de benzilamina. A mistura foi agitada durante 10 minutos e em seguida 0,70 g de sílica-gel -(SiO₂) foi adicionado. Depois de agitar em temperatura ambiente durante 8 horas, 0,77 g de 1-nitro-4-(2-nitro-vinil)-benzeno em tolueno (5 mL) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 14 horas em temperatura ambiente. A mistura foi em seguida filtrada por terra diatomácea e o filtra-
- 20 do foi concentrado em vácuo . A cromatografia em SiO₂ (8 a 20% de EtO-Ac/hexanos) proporcionou 0,48 g do composto desejado. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₅H₂₇N₃O₄, 433,20; encontrado, *m/z* 434,2 [M+H]⁺, 456,2 [M+Na]⁺.

- Etapa B. Em uma solução agitada de 0,20 g do composto anterior em uma
- 25 mistura de 10 : 1 de CH₂Cl₂/MeOH (6 mL) foi adicionado 1,9 mL de 1,0 M de HCl em Et₂O. Depois de agitar durante 12 horas em temperatura ambiente, foi formado um sólido branco que foi coletado por filtração para proporcionar 0,11 g do composto do título. MS (ESI): massa exata calculada para

$C_{20}H_{19}N_3O_2$, 333,15; encontrado, m/z 334,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 8,26 - 8,21 (m, 2H), 7,59 - 7,55 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,36 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 7,4 Hz, 1 Hz), 7,20 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,53 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 6,3 Hz, 2H).

- 5 Exemplos 2-25 foram preparados de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1, com alterações como notado.

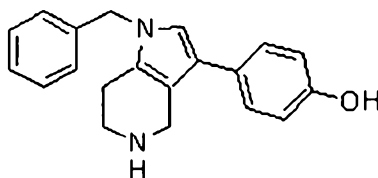
Exemplo 2



1-Benzil-3-(3-cloro-4-flúor-fenil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirrol[3,2-c]piridina.

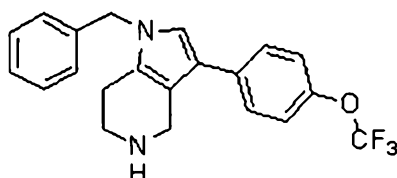
- O composto do título (0,18 g) foi preparado a partir de 0,54 g de éster de *terc*-butila de ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico, 293 μ L de benzi-
 10 lamina e 0,62 g de 2-cloro-1-flúor-4-(2-nitro-vinil)-benzeno. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{20}H_{18}ClFN_2$, 340,11; encontrado, m/z 341,1 $[M+H]^+$, 343,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,45 - 7,43 (m, 1H), 7,36 - 7,16 (m, 8H), 5,15 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,50 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 6,3
 15 Hz, 2H).

Exemplo 3



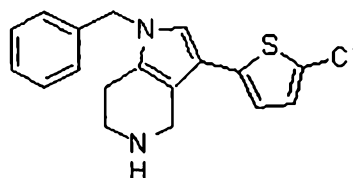
4-(1-Benzil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-3-il)-fenol.

- O composto do título (0,09 g) foi preparado a partir de 1,22 g de éster de *terc*-butila de ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico, 856 μ L de benzi-
 20 lamina e 1,29 g de 4-(2-nitro-vinil)-fenol que foi adicionado em EtOH (12 mL). MS (ESI): massa exata calculada para $C_{20}H_{20}N_2O$, 304,16; encontrado, m/z 305,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,35 - 7,32 (m, 2H), 7,29 - 7,25 (m, 2H), 7,17 - 7,14 (m, 4H), 6,98 (s, 1H), 6,80 - 6,77 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,49 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 6,3 Hz, 2H).

Exemplo 4

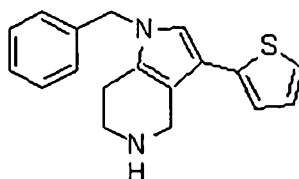
1-Benzil-3-(4-trifluorometóxi-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina.

O composto do título (0,28 g) foi preparado a partir de 0,50 g de éster de *terc*-butila de ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico, 274 μL de benzilamina e 0,59 g de 1-trifluorometóxi-4-(2-nitro-vinil)-benzeno empregando-se CH_2Cl_2 como o solvente. MS (ESI): massa exata calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$, 372,14; encontrado, m/z 373,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : 7,44 - 7,41 (m, 2H), 7,37 - 7,26 (m, 5 H), 7,19 - 7,17 (m, 3H), 5,15 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,51 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,87 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H).

10 Exemplo 5

1-Benzil-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina.

O composto do título (82,3 mg) foi preparado a partir de 0,56 g de éster de *terc*-butila de ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico, 300 μL de benzilamina e 0,53 g de 2-cloro-5-(2-nitro-vinil)-tiofeno. MS (ESI): massa exata calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{S}$, 328,08; encontrado, m/z 329,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,36 - 7,33 (m, 2H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 7,17 - 7,15 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,89 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,48 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,84 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H).

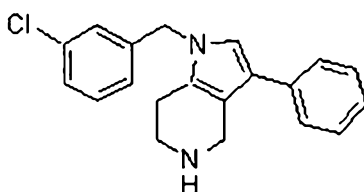
Exemplo 6

20 1-Benzil-3-tiofen-2-il-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina.

O composto do título (136,8 mg) foi preparado a partir de 0,53 g

de éster de *terc*-butila de ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico, 300 μ L de benzilamina e 0,41 g de 2-(2-nitro-vinil)-tiofeno. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{18}H_{18}N_2S$, 294,12; encontrado, m/z 295,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,36 - 7,32 (m, 2H), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 7,22 (dd, $J = 5,2, 1,1$ Hz, 1H), 7,18 - 7,15 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,02 (dd, $J = 5,2, 3,6$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J = 3,6, 1,1$ Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,49 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,85 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H).

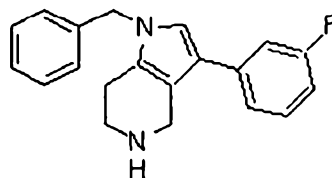
Exemplo 7



1-(3-Cloro-benzil)-3-fenil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirrol[3,2-c]piridina.

O composto do título (159,0 mg) foi preparado a partir de 0,55 g de éster de *terc*-butila de ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico, 334 μ L de 3-clorobenzilamina e 0,40 g de (2-nitro-vinil)-benzeno e sem SiO_2 . MS (ESI): massa exata calculada para $C_{20}H_{19}ClN_2$, 322,12; encontrado, m/z 323,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,38 - 7,32 (m, 5 H), 7,31 - 7,28 (m, 1H), 7,23 - 7,19 (m, 1H), 7,17 - 7,16 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,12 - 7,10 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,52 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,86 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H).

Exemplo 8

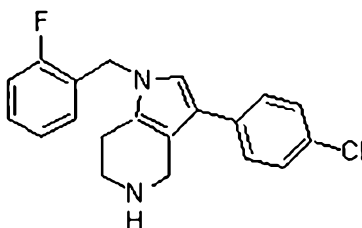


1-Benzil-3-(3-flúor-fenil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirrol[3,2-c]piridina.

O composto do título (282,6 mg) foi preparado a partir de 0,61 g de éster de *terc*-butila de ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico, 330 μ L de benzilamina e 0,50 g de (2-nitro-vinil)-3-fluorobenzeno, empregando-se EtOH como o solvente e sem SiO_2 . MS (ESI): massa exata calculada para $C_{20}H_{19}FN_2$, 306,15; encontrado, m/z 307,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz,

CD₃OD) : 7,38 - 7,32 (m, 3H), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 7,20 - 7,14 (m, 4H), 7,10 - 7,06 (m, 1H), 6,95 - 6,90 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,50 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,86 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H).

Exemplo 9

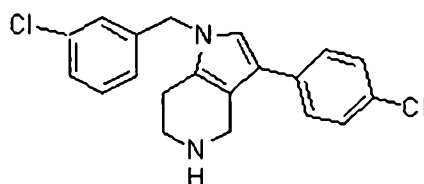


5 3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-flúor-benzil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina.

O composto do título (129,2 mg) foi preparado a partir de 0,49 g de éster de *terc*-butila de ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico, 286 μ L de 2-fluorobenzilamina e 0,46 g de (2-nitro-vinil)-4-clorobenzeno, substituindo Si-O₂ com peneiras moleculares de 4Å esmagadas. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₀H₁₈ClFN₂, 340,11; encontrado, m/z 341,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,38 - 7,30 (m, 5 H), 7,18 - 7,12 (m, 3H), 7,10 - 7,06 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,35 - 4,34 (m, 2H), 3,54 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,94 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H).

10

Exemplo 10

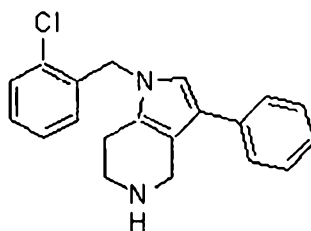


15 1-(3-Cloro-benzil)-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina.

O composto do título (212,8 mg) foi preparado a partir de 0,55 g de éster de *terc*-butila de ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico, 340 μ L de 3-clorobenzilamina e 0,51 g de (2-nitro-vinil)-4-clorobenzeno, substituindo SiO₂ com peneiras moleculares de 4Å esmagadas. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₀H₁₈Cl₂N₂, 356,08; encontrado, m/z 357,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,38 - 7,28 (m, 6 H), 7,18 - 7,15 (m, 2H), 7,12 - 7,09 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,52 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,86 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H).

20

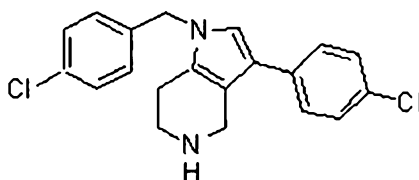
Exemplo 11



1-(2-Cloro-benzil)-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina.

O composto do título (113,8 mg) foi preparado a partir de 0,55 g de éster de *terc*-butila de ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico, 334 μ L de 2-clorobenzilamina, 0,40 g de (2-nitro-vinil)-benzeno e sem SiO₂. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₀H₁₉ClN₂, 322,12; encontrado, m/z 323,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,46 (m, 1H), 7,37 - 7,26 (m, 6 H), 7,22 - 7,19 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,85 - 6,82 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,54 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 6,3 Hz, 2H).

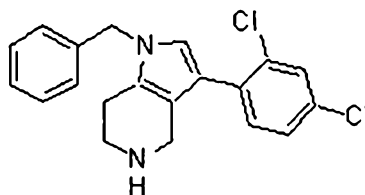
10 Exemplo 12



1-(4-Cloro-benzil)-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina.

O composto do título (260,2 mg) foi preparado a partir de 0,55 g de éster de *terc*-butila de ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico, 340 μ L de 4-clorobenzilamina e 0,51 g de (2-nitro-vinil)-4-clorobenzeno. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₀H₁₈Cl₂N₂, 356,08; encontrado, m/z 357,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,37 - 7,31 (m, 6 H), 7,17 - 7,13 (m, 3H), 5,15 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,51 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 6,3 Hz, 2H).

Exemplo 13



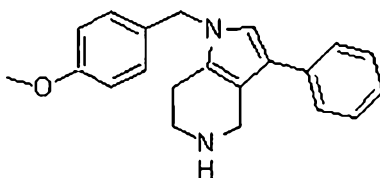
1-Benzil-3-(2,4-dicloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina.

20

O composto do título (454,6 mg) foi preparado a partir de 0,52 g

de éster de *terc*-butila de ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico, 280 μ L de benzilamina e 0,57 g de 2,4-dicloro-1-(2-nitro-vinil)-benzeno, empregando-se uma mistura de 5:1 de EtOH/tolueno como o solvente. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{20}H_{18}Cl_2N_2$, 356,08; encontrado, m/z 357,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,53 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,36 - 7,32 (m, 3H), 7,30 - 7,28 (m, 2H), 7,20 - 7,17 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,50 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,88 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H).

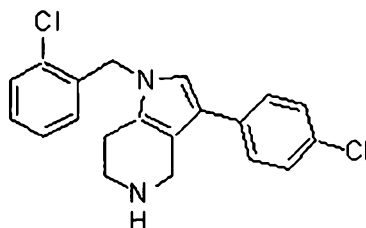
Exemplo 14



1-(4-Metóxi-benzil)-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina.

O composto do título (0,19 g) foi preparado a partir de 1,51 g de éster de *terc*-butila de ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico, 1,0 mL de 4-metoxibenzilamina e 1,13 g de (2-nitro-vinil)-benzeno, empregando-se EtOH como o solvente e omitindo SiO_2 . MS (ESI): massa exata calculada para $C_{21}H_{22}N_2O$, 318,17; encontrado, m/z 319,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,39 - 7,30 (m, 4H), 7,20 - 7,15 (m, 1H), 7,14 - 7,11 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,90 - 6,87 (m, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,50 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,88 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H).

Exemplo 15

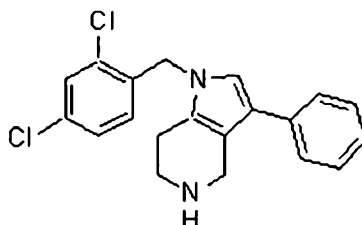


1-(2-Cloro-benzil)-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina.

O composto do título (149,9 mg) foi preparado a partir de 0,50 g de éster de *terc*-butila de ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico, 304 μ L de 2-clorobenzilamina e 0,46 g de (2-nitro-vinil)-4-clorobenzeno, substituindo SiO_2 com peneiras moleculares de 4Å esmagadas. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{20}H_{18}Cl_2N_2$, 356,08; encontrado, m/z 357,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500

MHz, CD₃OD) : 7,58 - 7,56 (m, 1H), 7,47 - 7,45 (m, 1H), 7,37 - 7,26 (m, 5 H), 7,10 (s, 1H), 6,85 - 6,82 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,53 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,88 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H).

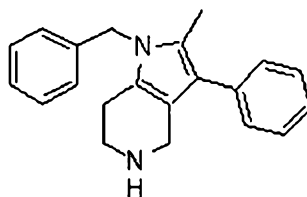
Exemplo 16



5 1-(2,4-Dicloro-benzil)-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina.

O composto do título (0,43 g) foi preparado a partir de 0,55 g de éster de *terc*-butila de ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico, 370 μ L de 2,4-diclorobenzilamina e 0,41 g de (2-nitro-vinil)-benzeno, empregando-se EtOH como o solvente. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₀H₁₈Cl₂N₂, 356,08; encontrado, m/z 357,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,55 - 7,50 (m, 2H), 7,37 - 7,29 (m, 4H), 7,22 - 7,18 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,77 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,54 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,86 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H).

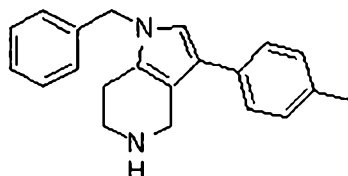
Exemplo 17



15 1-Benzil-2-metil-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina.

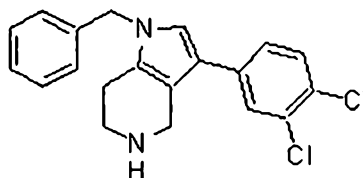
O composto do título (89,4 mg) foi preparado a partir de 0,51 g de éster de *terc*-butila de ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico, 272 μ L de benzilamina e 0,41 g de (2-nitro-propenil)-benzeno. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₁H₂₂N₂, 302,18; encontrado, m/z 303,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 7,41 - 7,36 (m, 2H), 7,35 - 7,30 (m, 2H), 7,28 - 7,21 (m, 4H), 7,05 - 7,01 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,52 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,89 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H).

Exemplo 18

1-Benzil-3-*p*-tolil-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pirrol[3,2-*c*]piridina.

O composto do título (89,7 mg) foi preparado a partir de 0,51 g de éster de *tert*-butila de ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico, 272 μ L de benzilamina e 0,41 g de 1-metil-4-(2-nitro-vinil)-benzeno. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{21}H_{22}N_2$, 302,18; encontrado, m/z 303,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,35 - 7,31 (m, 2H), 7,29 - 7,25 (m, 1H), 7,23 - 7,20 (m, 2H), 7,18 - 7,14 (m, 4H), 7,06 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,49 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,86 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H).

10 Exemplo 19

1-Benzil-3-(3,4-dicloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pirrol[3,2-*c*]piridina.

O composto do título (228,2 mg) foi preparado a partir de 0,49 g de éster de *tert*-butila de ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico, 268 μ L de benzilamina e 0,55 g de 1,2-dicloro-4-(2-nitro-vinil)-benzeno. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{20}H_{18}Cl_2N_2$, 356,08; encontrado, m/z 357,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : 7,51 - 7,47 (m, 2H), 7,36 - 7,32 (m, 2H), 7,32 - 7,25 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,19 - 7,15 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,50 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,85 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H).

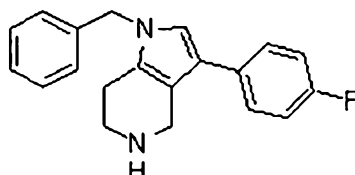
Exemplo 20

20 3-Benzo[1,3]dioxol-5-il-1-benzil-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pirrol[3,2-*c*]piridina.

O composto do título (306,0 mg) foi preparado a partir de 0,49 g de éster de *tert*-butila de ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico, 268 μ L de benzilamina e 0,48 g de 5-(2-nitro-vinil)-benzo[1,3]dioxol. MS (ESI): massa

exata calculada para $C_{21}H_{20}N_2O_2$, 332,15; encontrado, m/z 333,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : 7,36 - 7,30 (m, 2H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 7,18 - 7,14 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,85 - 6,75 (m, 3H), 5,93 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,49 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,85 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H).

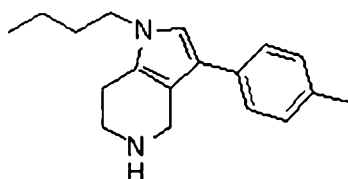
5 Exemplo 21



1-Benzil-3-(4-fluor-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina.

O composto do título (706,2 mg) foi preparado a partir de 1,31 g de éster de *tert*-butila de ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico, 700 μ L de benzilamina e 1,10 g de 1-fluor-4-(2-nitro-vinil)-benzeno. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{20}H_{19}FN_2$, 306,15; encontrado, m/z 307,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,36 - 7,25 (m, 5 H), 7,18 - 7,15 (m, 2H), 7,11 - 7,05 (m, 3H), 5,13 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,50 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,86 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H).

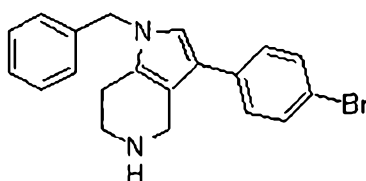
Exemplo 22



15 1-Butil-3-*p*-tolil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina.

O composto do título (292,8 mg) foi preparado a partir de 0,56 g de éster de *tert*-butila de ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico, 260 μ L de butilamina e 0,45 g de 1-metil-4-(2-nitro-vinil)-benzeno. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{18}H_{24}N_2$, 268,19; encontrado, m/z 269,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,20 - 7,14 (m, 4H), 6,93 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,88 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,56 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,00 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,77 - 1,70 (m, 2H), 1,41 - 1,33 (m, 2H), 0,97 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

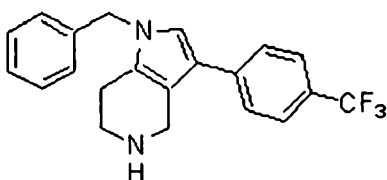
Exemplo 23



1-Benzil-3-(4-bromo-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina.

O composto do título (0,38 g) foi preparado a partir de 0,66 g de éster de *tert*-butila de ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico, 300 μ L de benzi-
lamina e 0,63 g de 1-bromo-4-(2-nitro-vinil)-benzeno. MS (ESI): massa exata
5 calculada para $C_{20}H_{19}BrN_2$, 366,07; encontrado, m/z 367,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,51 - 7,48 (m, 2H), 7,36 - 7,32 (m, 2H), 7,30 - 7,25 (m, 3H), 7,19 - 7,16 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,50 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 6,3 Hz, 2H).

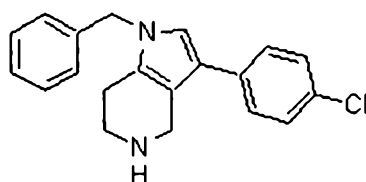
Exemplo 24



10 1-Benzil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina.

O composto do título (0,23 g) foi preparado a partir de 0,50 g de éster de *tert*-butila de ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico, 274 μ L de benzi-
lamina e 0,55 g de 1-trifluorometil-4-(2-nitro-vinil)-benzeno, empregando-se
acetonitrila como o solvente. MS (ESI): massa exata calculada para
15 $C_{21}H_{19}F_3N_2$, 356,16; m/z encontrado, 357,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,65 - 7,63 (m, 2H), 7,54 - 7,52 (m, 2H), 7,36 - 7,27 (m, 4H), 7,20 - 7,18 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,52 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 6,3 Hz, 2H).

Exemplo 25

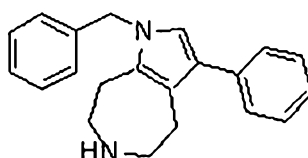


20 1-Benzil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina.

O composto do título (1,19 g) foi preparado a partir de 1,55 g de

éster de *terc*-butila de ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico, 850 μ L de benzilamina e 1,43 g de 1-cloro-4-(2-nitro-vinil)-benzeno, empregando-se uma mistura de 1:1 de EtOH/tolueno como o solvente. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{20}H_{20}Cl_2N_2$, 322,12; m/z encontrado, 323,2 $[M+H]^+$, 325,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : 7,37 - 7,26 (m, 7 H), 7,18 - 7,16 (m, 3H), 5,15 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,50 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,87 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H).

Exemplo 26

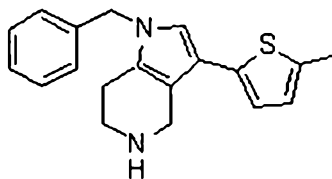


1-Benzil-3-fenil - 1,4,5,6,7,8-hexahidro-pirrol[2,3-d]azepina.

- 10 Etapa A. Éster de *terc*-butila de ácido 1-benzil-3-fenil-4,5,7,8-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-d]azepina-6-carboxílico. Uma solução do composto (0,53 g) do Exemplo 59, Etapa B e 272 μ L de benzilamina em benzeno (10 mL) foi aquecida em refluxo durante 24 horas empregando-se um mecanismo de Dean-Stark. O solvente foi removido, o material bruto foi dissolvido em tolueno (10 mL) e 0,38 g de (2-nitro-vinil)-benzeno foi adicionado. A mistura foi agitada durante 24 horas em temperatura ambiente e concentrada em vácuo. A cromatografia em SiO_2 (1 a 20% de EtOAc/hexanos) proporcionou 108,0 mg do composto desejado. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{26}H_{30}N_2O_2$, 402,53; encontrado, m/z 403,2 $[M+H]^+$.
- 15
- 20 Etapa B. Em uma solução agitada do composto da Etapa A (108,0 mg) em CH_2Cl_2 (5 mL) foi adicionado TFA (1 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 12 horas e em seguida concentrada em vácuo. O resíduo foi dividido entre CH_2Cl_2 (10 mL) e 1 M de NaOH (10 mL). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas. A cromatografia em SiO_2 (5% de 2 M de NH_3 em MeOH/ CH_2Cl_2) produziu 66,5 mg do composto do título. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{21}H_{22}N_2$, 302,41; encontrado, m/z 303,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,42 - 7,22 (m, 8H), 7,08 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,06 - 2,91 (m, 4H), 2,90 - 2,82
- 25

(m, 2H), 2,77 - 2,68 (m, 2H), 2,25 (br s, 1H).

Exemplo 27



1-Benzil-3-(5-metil-tiofen-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina.

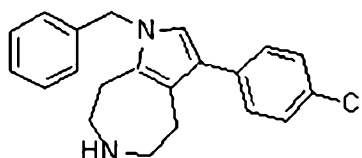
Etapa A. Éster de *terc*-butila de ácido 1-benzil-3-(5-metil-tiofen-2-il)-1,4,6,7-

5 tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridina-5-carboxílico. Uma mistura de éster de *terc*-butila de ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico (0,54 g) e 300 μ L de benzilamina em tolueno (10 mL) foi aquecida em refluxo durante 6 horas empregando-se um mecanismo de Dean-Stark. A solução foi resfriada em temperatura ambiente e 0,47 g de 2-metil-5-(2-nitro-vinil)-tiofeno foi adicionado. A
10 mistura foi agitada durante 16 horas em temperatura ambiente e em seguida foi concentrado em vácuo. O resíduo foi cromatografado em SiO_2 (1 a 30% de EtOAc/hexanos) para proporcionar 281,9 mg do composto desejado. TLC (SiO_2 , 33% de EtOAc/hexanos): R_f = 0,54.

Etapa B. Em uma solução agitada do composto da Etapa A (281,9 mg) em

15 EtOH (10 mL) foi adicionado HCl (1 M em Et_2O , 5 mL). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas e concentrada em vácuo. O resíduo foi em seguida dividido entre CH_2Cl_2 (10 mL) e 1 M de NaOH (10 mL). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram con-
20 centradas. A cromatografia em SiO_2 (CH_2Cl_2 para 5% de 2 M de NH_3 em MeOH/ CH_2Cl_2) produziu 59,0 mg do composto do título. MS (ESI): massa exata calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S}$, 308,13; encontrado, m/z 309,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7,35 - 7,25 (m, 3H), 7,09 - 7,06 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,65 - 6,62 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,14 (t, J = 5,8 Hz, 2H),
25 2,50 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H).

Exemplo 28

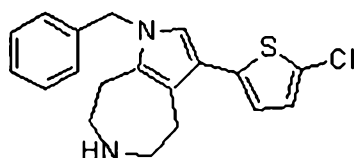


1-Benzil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-pirrol[2,3-d]azepina.

Etapa A. Éster de *terc*-butila de ácido 1-benzil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-pirrol[2,3-d]azepina-6-carboxílico. O composto desejado (54,2 mg) foi preparado a partir do composto do Exemplo 59, Etapa B (0,56 g), 280 μ L de benzilamina e 0,49 g de 1-cloro-4-(2-nitro-vinil)-benzeno como no Exemplo 1, Etapa A. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{26}H_{29}ClN_2O_2$, 436,19; encontrado, m/z 437,2 $[M+H]^+$.

Etapa B. O composto anterior (54,2 mg) foi convertido ao composto do título (19,2 mg) como no Exemplo 27, Etapa B. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{21}H_{21}ClN_2$, 336,14; encontrado, m/z 337,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,34 - 7,24 (m, 7 H), 7,04 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 6,62 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,03 - 3,00 (m, 2H), 2,97 - 2,94 (m, 2H), 2,83 - 2,80 (m, 2H), 2,74 - 2,71 (m, 2H).

15 Exemplo 29



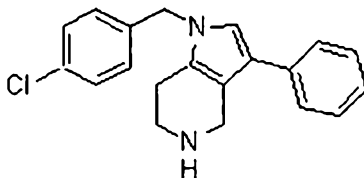
1-Benzil-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-pirrol[2,3-d]azepina.

Etapa A. Éster de *terc*-butila de ácido 1-benzil-3-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-pirrol[2,3-d]azepina-6-carboxílico. O composto desejado (124,5 mg) foi preparado a partir do composto do Exemplo 59, Etapa B (0,55 g), 280 (L de benzilamina e 0,49 g de 2-cloro-5-(2-nitro-vinil)-tiofeno como no Exemplo 1, Etapa A. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{24}H_{27}ClN_2O_2S$, 442,15; encontrado, m/z 443,2 $[M+H]^+$.

Etapa B. O composto anterior (124,5 mg) foi convertido ao composto do título (30,7 mg) como no Exemplo 27, Etapa B. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{19}H_{19}ClN_2S$, 342,10; encontrado, m/z 343,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CD-$

Cl₃): 7,35 - 7,31 (m, 2H), 7,29 - 7,25 (m, 1H), 7,04 - 7,00 (m, 2H), 6,82 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,64 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,06 - 3,03 (m, 2H), 2,97 - 2,93 (m, 2H), 2,88 - 2,84 (m, 2H), 2,72 - 2,68 (m, 2H).

Exemplo 30

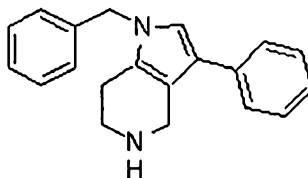


5 1-(4-Cloro-benzil)-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina.

10 Etapa A. Éster de *terc*-butila de ácido 1-(4-cloro-benzil)-3-fenil-1,4,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridina-5-carboxílico. O composto desejado (405,6 mg) foi preparado a partir de 0,53 g de éster de *terc*-butila de ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico, 334 μ L de 2-clorobenzilamina e 0,34 g de (2-nitro-vinil)-benzeno como no Exemplo 1, Etapa A. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₅H₂₇ClN₂O₂, 422,18; encontrado, m/z 423,2 [M+H]⁺.

15 Etapa B. O composto anterior (405,6 mg) foi convertido ao composto do título (206,7 mg) como no Exemplo 27, Etapa B, empregando-se MeOH como o solvente. O produto desejado foi em seguida tratado com ácido málico (75,0 mg) em EtOAc. Os sólidos foram coletados por filtração para produzir o sal de maleato correspondente. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₀H₁₉ClN₂, 322,12; encontrado, m/z 323,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,37 - 7,32 (m, 6 H), 7,22 - 7,18 (m, 1H), 7,16 - 7,13 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,24 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,51 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,84 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H).

Exemplo 31



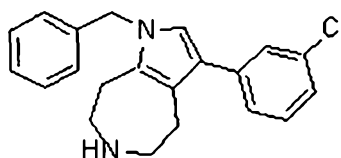
1-Benzil-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina.

Etapa A. Éster de *terc*-butila de ácido 1-benzil-3-fenil-1,4,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridina-5-carboxílico. O composto desejado (380,7 mg) foi prepa-

rado a partir de 0,51 g de éster de *terc*-butila de ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico, 280 μ L de benzilamina e 0,39 g de (2-nitro-vinil)-benzeno como no Exemplo 1, Etapa A. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{25}H_{28}N_2O_2$, 388,22; encontrado, m/z 389,2 $[M+H]^+$.

- 5 Etapa B. O composto anterior (0,37 g) foi convertido ao composto do título (234,7 mg) como no Exemplo 26, Etapa B. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{20}H_{20}N_2$, 288,16; encontrado, m/z 289,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,27 - 7,23 (m, 6 H), 7,22 - 7,17 (m, 1H), 7,12 - 7,07 (m, 1H), 7,03 - 6,99 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,07 (t, J = 5,8 Hz, 2H),
10 2,48 (t, J = 5,8 Hz, 2H).

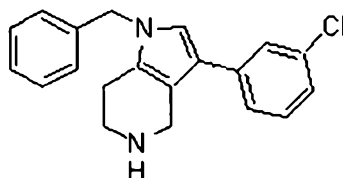
Exemplo 32



1-Benzil-3-(3-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-pirrol[2,3-d]azepina.

- Em uma solução do composto do Exemplo 59, Etapa B (0,51 g) em tolueno (5 mL) foram adicionados 280 μ L de benzilamina e 0,8 mL de
15 $Ti(OiPr)_4$. A mistura resultante foi agitada durante 3 horas em temperatura ambiente. 1-Cloro-3-(2-nitro-vinil)-benzeno (0,46 g) foi em seguida adicionado em uma porção e a agitação foi continuada durante um adicional de 16 horas em temperatura ambiente. A mistura foi derramada em água e filtrada através de terra diatomácea. O filtrado aquoso foi extraído com EtOAc (3 x
20 20 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo. A cromatografia em SiO_2 (1 a 35% de EtOAc/hexanos) proporcionou 106,7 mg de éster de *terc*-butila de ácido 1-benzil-3-(3-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-d]azepina-6-carboxílico. Este composto foi em seguida convertido ao composto do título (19,1 mg) como no Exemplo 27, Etapa
25 B, empregando-se 10:1 de $CH_2Cl_2/MeOH$ como o solvente. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{21}H_{21}ClN_2$, 336,14; encontrado, m/z 337,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,36 - 7,30 (m, 3H), 7,29 - 7,25 (m, 2H), 7,23 - 7,17 (m, 2H), 7,05 - 7,02 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,01 - 2,98 (m, 2H), 2,94 - 2,91 (m, 2H), 2,82 - 2,97 (m, 2H), 2,71 - 2,68 (m, 2H).

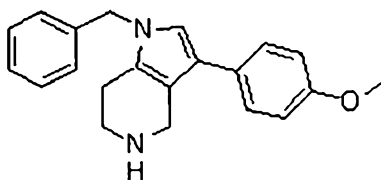
Exemplo 33



1-Benzil-3-(3-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina.

O composto do título (193,3 mg) foi preparado a partir de 0,50 g de éster de *terc*-butila de ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico, 260 μ L de benzilamina e 0,45 g de 1-cloro-3-(2-nitro-vinil)-benzeno como no Exemplo 9. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{20}H_{19}ClN_2$, 322,12; encontrado, m/z 323,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,36 - 7,20 (m, 6 H), 7,14 - 7,07 (m, 3H), 6,81 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,14 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,51 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H).

10 Exemplo 34



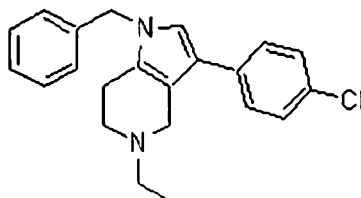
1-Benzil-3-(4-metóxi-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina.

Etapa A. Éster de *terc*-butila de ácido 1-benzil-3-(4-metóxi-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridina-5-carboxílico. Em uma solução de 0,50 g de éster de *terc*-butila de ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico e 260 μ L de benzilamina em tolueno (5 mL) foi adicionado 0,48 g de $MgSO_4$ e 16,7 mg de Bu_2SnCl_2 . Depois de 1 hora, foi adicionado 0,45 g de 1-metóxi-4-(2-nitro-vinil)-benzeno e a mistura foi agitada durante 16 horas em temperatura ambiente. A mistura foi em seguida diluída com água (80 mL) e extraída com EtOAc (3 x 15 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo. A cromatografia em SiO_2 (1 a 20% de EtOAc/hexanos) proporcionou 0,38 g do composto desejado. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{26}H_{30}N_2O_3$, 418,23; encontrado, m/z 419,2 $[M+H]^+$.

Etapa B. O composto anterior (0,47 g) foi convertido ao composto do título (275,2 mg) como no Exemplo 26, Etapa B. MS (ESI): massa exata calculada

para $C_{21}H_{22}N_2O$, 318,17; encontrado, m/z 319,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,35 - 7,24 (m, 5 H), 7,12 - 7,08 (m, 2H), 6,90 - 6,86 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,16 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,53 (t, J = 5,8 Hz, 2H).

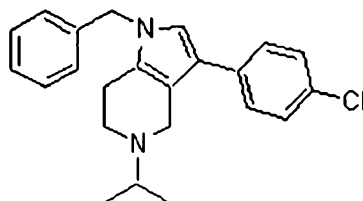
5 Exemplo 35



1-Benzil-3-(4-cloro-fenil)-5-etil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina.

Em uma solução de 1-benzil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina (Exemplo 25; 0,11 g) em 1,2-dicloroetano (5 mL) foram adicionados 18 (L de ácido acético, 26 (L de acetaldeído e 0,10 g de NaBH(OAc)₃. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 horas. A mistura foi diluída com CH_2Cl_2 e lavada com $NaHCO_3$ aquoso saturado (2x). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. A cromatografia em SiO_2 (1% de 2 M de NH_3 em $MeOH/CH_2Cl_2$) proporcionou 0,02 g do composto do título. O produto foi dissolvido em Et_2O e tratado com 1,0 M de HCl em excesso em Et_2O para proporcionar 0,02 g do sal de HCl correspondente. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{22}H_{23}ClN_2$, 350,15; encontrado, m/z 351,2 $[M+H]^+$, 353,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,37 - 7,27 (m, 7 H), 7,19 - 7,17 (m, 3H), 5,17 - 5,13 (m, 2H), 4,48 - 4,37 (m, 2H), 3,85 - 3,76 (m, 2H), 3,45 - 3,23 (m, 2H), 3,00 - 2,84 (m, 2H), 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Exemplo 36

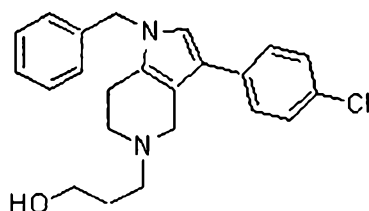


1-Benzil-3-(4-cloro-fenil)-5-isopropil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina.

O composto do título (0,1 g) foi preparado a partir de 1-benzil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina (Exemplo 25; 0,10 g)

e 32 μL de acetona como no Exemplo 35. MS (ESI): massa exata calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_2$, 364,17; encontrado, m/z 365,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 367,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,37 - 7,27 (m, 7 H), 7,21 - 7,17 (m, 3H), 5,15 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 4,58 - 4,54 (m, 1H), 4,28 - 4,25 (m, 1H), 3,78 - 3,65 (m, 2H),
 5 3,45 - 3,35 (m, 1H), 3,03 - 2,85 (m, 2H), 1,42 (t, $J = 6,6$ Hz, 6 H).

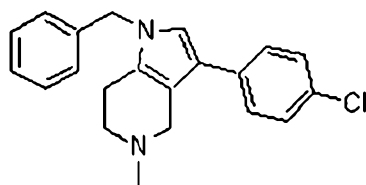
Exemplo 37



3-[1-Benzil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-5-il]-propan-1-ol.

Em uma solução de 1-benzil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-
 10 1H-pirrol[3,2-c]piridina (Exemplo 25; 0,51 g) em DMF (14 mL) foi adicionado 1,39 g de Cs_2CO_3 e 142 μL de 3-bromo-1-propanol. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 12 horas e em seguida foi diluída com água. A camada aquosa foi extraída com Et_2O e as camadas orgânicas combina-
 15 das foram secas em Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. A cromatografia em SiO_2 (2% de 2 M de NH_3 em $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) proporcionou 0,15 g do composto do título. O produto foi dissolvido em Et_2O e tratado com 1,0 M de HCl em excesso em Et_2O para proporcionar 0,16 g do sal de HCl corres-
 20 pondente. MS (ESI): massa exata calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}$, 380,17; encontrado, m/z 381,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 383,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,37 - 7,27 (m, 7 H), 7,19 - 7,17 (m, 3H), 5,15 (s, 2H), 4,47 (br s, 2H), 3,93 - 3,25 (m, 6 H), 2,94 - 2,93 (m, 2H), 2,01 - 1,96 (m, 2H).

Exemplo 38



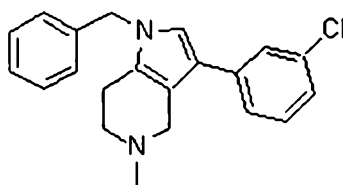
1-Benzil-3-(4-cloro-fenil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina.

Etapas A. Éster de etila de ácido 1-benzil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-

pirrol[3,2-c]piridina-5-carboxílico. Em uma solução agitada de 3,0 g de éster de etila de ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico em benzeno (35 mL) foi adicionado 1,91 mL de benzilamina. A mistura foi aquecida em refluxo durante 24 horas empregando-se um mecanismo de Dean-Stark. O solvente foi removido para produzir um óleo amarelo pálido. Uma porção do produto bruto (0,50 g) foi dissolvido em tolueno (4 mL) e 0,35 g de 1-cloro-4-(2-nitro-vinil)-benzeno foi adicionado, seguido por 0,7 g de peneiras moleculares de 4Å. A mistura resultante foi agitada durante 12 horas em temperatura ambiente. A mistura foi em seguida filtrada através de terra diatomácea e o filtrado foi lavado com NH₄Cl aquoso saturado (3x). Os extratos orgânicos combinados foram secos em Na₂SO₄, filtrados e concentrados em vácuo. A cromatografia em SiO₂ (8% de EtOAc/hexanos) proporcionou 0,25 g do composto do título. TLC (SiO₂, 25% de EtOAc/hexanos): R_f = 0,34. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₃H₂₃ClN₂O₂, 394,14; encontrado, *m/z* 395,2 [M+H]⁺, 397,2 [M+H]⁺, 417,1 [M+Na]⁺.

Etapas B. Em uma solução agitada do composto anterior (0,25 g) em tolueno (20 mL) foram adicionados 571 µL de hidreto de bis(2-metoxietóxi)alumínio de sódio (Red-Al, 1,5 M em tolueno). A mistura foi agitada durante 48 horas em temperatura ambiente e em seguida foi extinguida pela adição de tartarato de sódio de potássio aquoso saturado. A camada orgânica foi separada e seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada em vácuo para produzir 0,16 g do composto do título. TLC (SiO₂, 10% de MeOH/EtOAc): R_f = 0,14. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₁H₂₁ClN₂, 336,14; encontrado, *m/z* 337,2 [M+H]⁺, 339,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,31 - 7,24 (m, 7 H), 7,07 - 7,06 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,72 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,60 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H).

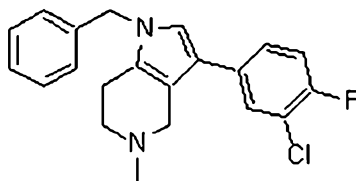
Exemplo 39



1-Benzil-3-(3-cloro-fenil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina.

O composto do título (0,34 g) foi preparado a partir de 3,0 g de éster de etila de ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico, 1,91 mL de benzilamina e 1,2 g de 1-cloro-3-(2-nitro-vinil)-benzeno como no Exemplo 38. TLC (SiO₂, 2% de NH₃ em MeOH/EtOAc): R_f = 0,25. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₁H₂₁ClN₂, 336,14; encontrado, *m/z* 337,2 [M+H]⁺, 339,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,36 - 7,32 (m, 4H), 7,30 - 7,25 (m, 2H), 7,21 - 7,16 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,53 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,91 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,82 - 2,70 (m, 4H).

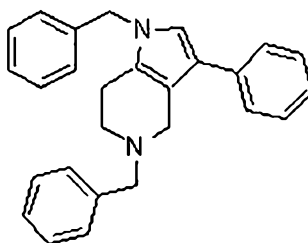
Exemplo 40



10 1-Benzil-3-(3-cloro-4-fluor-fenil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina.

O composto do título (0,03 g) foi preparado a partir de 1-benzil-3-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina (Exemplo 2) e paraformaldeído como no Exemplo 35. O produto foi em seguida dissolvido em 1/1 de EtOAc/CH₂Cl₂ e tratado com 0,03 g (0,15 mmol) de ácido cítrico para proporcionar 0,05 g do sal de citrato correspondente. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₁H₂₀ClFN₂, 354,13; encontrado, *m/z* 355,1 [M+H]⁺, 357,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,44 - 7,22 (m, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,30 - 7,26 (m, 2H), 7,22 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,19 - 7,13 (m, 3H), 5,14 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,50 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,89 (t, *J* = 5,8, 2H), 2,82 - 2,71 (m, 4H).

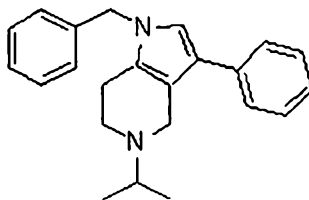
Exemplo 41



1,5-Dibenzil-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina.

Em uma solução agitada de 0,46 mL de 1-benzil-piperidin-4-ona em EtOH absoluto (5 mL) foi adicionado 0,27 mL de benzilamina. Depois de 3 horas o solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi diluído com EtOH absoluto (5 mL) e 0,37 g de (2-nitro-vinil)-benzeno foi adicionado em uma porção. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas, filtrada através de terra diatomácea e o filtrado foi concentrado. A cromatografia em SiO₂ (1 a 20% de EtOAc/hexanos) proporcionou 0,48 g do composto do título. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₇H₂₆N₂, 378,21; encontrado, *m/z* 379,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,40 - 7,22 (m, 12H), 7,18 - 7,10 (m, 3H), 6,80 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,78 (br m, 2H), 3,75 (s, 2H), 2,79 - 2,74 (m, 2H), 2,59 - 2,55 (m, 2H).

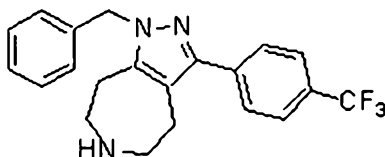
Exemplo 42



1-Benzil-5-isopropil-3-fenil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirrol[3,2-c]piridina.

O composto do título (111,0 mg) foi preparado a partir de 372 µL de 1-isopropil-piperidin-4-ona, 270 µL de benzilamina e 0,38 g de (2-nitro-vinil)-benzeno como no Exemplo 41. O produto foi diluído com EtOAc e ácido málico (39,0 mg) foi adicionado. Os sólidos que se formaram foram coletados por filtração para produzir o composto do título como um sal de maleato. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₃H₂₆N₂, 330,21; encontrado, *m/z* 331,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,38 - 7,33 (m, 6 H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 7,23 - 7,19 (m, 3H), 7,14 (s, 1H), 6,25 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,74 - 3,66 (m, 1H), 2,96 - 2,91 (br m, 2H), 1,41 (d, *J* = 6,6 Hz, 6 H).

Exemplo 43



1-Benzil-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

Etapa A. Éster de *terc*-butila de ácido 3-oxo-2,3,4,5,7,8-hexahidro-1H - 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico. Em uma solução de éster de 4-etila de éster de 1-*terc*-butila de 5-oxo-azepano-1,4-dicarboxílico (Exemplo 59, Etapa A; 8,29 g) em 80 mL de EtOH foi adicionado 1,5 mL de hidrato de hidrazina. A solução foi aquecida em refluxo durante 2 dias e em seguida foi resfriada em temperatura ambiente. O volume de solvente foi reduzido a aproximadamente 20 mL e a solução resultante foi armazenada a -15°C durante 16 horas. Água foi adicionada e os sólidos foram coletados por filtração, lavados com água e secos para produzir 4,99 g do composto desejado como um sólido cristalino branco. MS (ESI): massa exata calculada para C₁₂H₁₉N₃O₃, 253,14; encontrado, *m/z* 254,1 [M+H]⁺.

Etapa B. Éster de *terc*-butila de ácido 1-benzil-3-oxo-2,3,4,5,7,8-hexahidro-1H - 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico. Em uma solução agitada de 1,16 g o composto da etapa A em 15 mL de DMF, foi adicionado 1,80 g de Cs₂CO₃. A suspensão foi agitada em temperatura ambiente durante 20 minutos. Brometo de benzila (0,6 mL) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante um adicional de 12 horas. A mistura foi diluída com água e extraída com Et₂O. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secas em Na₂SO₄ e concentradas para proporcionar 1,77 g de um semi-sólido incolor. A cromatografia em SiO₂ (15 a 50% de EtOAc/hexanos) durante 1 hora produziu 1,21 g do composto desejado como uma mistura de isômeros mono-benzilado. TLC (SiO₂, 50% de EtOAc/hexanos): R_f = 0,34. MS (ESI): massa exata calculada para C₁₉H₂₅N₃O₃, 343,19; encontrado, *m/z* 344,2 [M+H]⁺, 366,2 [M+Na]⁺.

Etapa C. Éster de *terc*-butila de ácido 1-benzil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-1H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico. Em uma solução agitada da mistura anterior de regioisômeros (1,21 g) em 35 mL de CH₂Cl₂ foi adicionado 1,93 mL de *i*-Pr₂NEt e 1,58 g de N-feniltrifluorometanosulfonimida. A mistura foi aquecida em refluxo durante 12 horas e em seguida foi resfriada e concentrada em vácuo. A cromatografia em SiO₂ (5 a 20% de EtOAc/hexanos) proporcionou 0,63 g do composto desejado. TLC (SiO₂, 25% de EtOAc/hexanos): R_f = 0,37. MS (ESI): massa exata calculada para

$C_{20}H_{24}F_3N_3O_5S$, 475,14; encontrado, m/z 476,2 $[M+H]^+$. Além disso, 0,68 g do éster de *tert*-butila de ácido 3-benzilóxi-4,5,7,8-tetrahydro-1H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico mono-benzilado indesejado foi obtido.

Etapa D. Éster de *tert*-butila de ácido 1-benzil-3-(4-trifluorometil-fenil)-

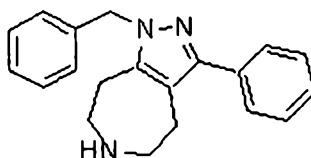
5 4,5,7,8-tetrahydro-1H - 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico. Em uma solução do composto da etapa C (0,17 g) em 5 mL de THF, foi adicionado 0,12 g de K_3PO_4 , 0,08 g de ácido 4-trifluorometilfenilborônico e 0,03 g de $PdCl_2dppf$. A mistura foi aquecida em refluxo durante 12 horas. A mistura foi resfriada, filtrada através de terra diatomácea e concentrada em vácuo. A cromatografia em SiO_2 (5 a 40% de EtOAc/hexanos) proporcionou 0,05 g do composto desejado. TLC (SiO_2 , 25% de EtOAc/hexanos): R_f = 0,49.

Etapa E. 1-Benzil-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-

15 azuleno. Em uma solução agitada do composto da etapa D (0,05 g) em 2 mL de CH_2Cl_2 foram adicionados 2,0 mL de TFA. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas e concentrada em vácuo. O produto bruto foi redissolvido em CH_2Cl_2 e tratado com resina Dowex[®] 550A. Depois de agitar durante 2 horas, a mistura foi filtrada e concentrada em vácuo para proporcionar 0,04 g do composto do título. O produto foi dissolvido em Et_2O e tratado com 1,0 M de HCl excesso em Et_2O durante 30 minutos. O solvente foi removido em vácuo para proporcionar 0,05 g do sal de HCl correspondente. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{21}H_{20}F_3N_3$, 371,16; encontrado, m/z 372,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,78 - 7,74 (m, 4H), 7,37 - 7,28 (m, 3H), 7,20 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 5,46 (br s, 2H), 4,65 (br s, 1H), 3,40 - 3,37 (m, 3H), 3,17 - 3,10 (m, 4H).

25 Os compostos título dos Exemplos 44 - 53 foram preparados de acordo com o procedimento geral indicado para Exemplo 43, Etapa D e E, a menos do que de outra maneira notado.

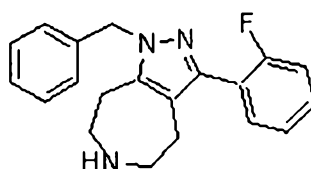
Exemplo 44



1-Benzil-3-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,07 g) foi preparado a partir do composto do Exemplo 43, Etapa C (0,16 g) e 0,05 g de ácido fenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{20}H_{21}N_3$, 303,17; encontrado, m/z 304,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,56 - 7,54 (m, 2H), 7,51 - 7,43 (m, 3H), 7,39 - 7,36 (m, 2H), 7,33 - 7,29 (m, 1H), 7,21 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 5,50 (s, 2H), 3,43 - 3,38 (m, 4H), 3,22 - 3,20 (m, 2H), 3,12 - 3,10 (m, 2H).

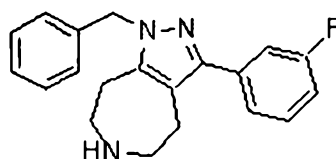
Exemplo 45



1-Benzil-3-(2-fluor-phenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,06 g) foi preparado a partir do composto do Exemplo 43, Etapa C (0,31 g) e 0,10 g de ácido 2-fluorofenilborônico, empregando-se 1,4-dioxano como o solvente. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{20}H_{20}FN_3$, 321,16; encontrado, m/z 322,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,52 - 7,46 (m, 2H), 7,38 - 7,18 (m, 7 H), 5,46 (s, 2H), 3,38 - 3,33 (m, 4H), 3,17 - 3,15 (m, 2H), 2,91 - 2,89 (m, 2H).

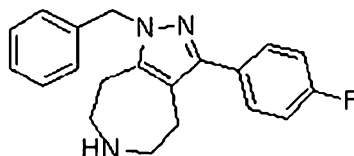
Exemplo 46



1-Benzil-3-(3-fluor-phenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,07 g) foi preparado a partir do composto do Exemplo 43, Etapa C (0,30 g) e 0,10 g de ácido 3-fluorofenilborônico, empregando-se 1,4-dioxano como o solvente. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{20}H_{20}FN_3$, 321,16; encontrado, m/z 322,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : 7,52 - 7,47 (m, 1H), 7,38 - 7,27 (m, 5 H), 7,20 - 7,13 (m, 3H), 5,47 (s, 2H), 3,43 - 3,34 (m, 4H), 3,23 - 3,06 (m, 4H).

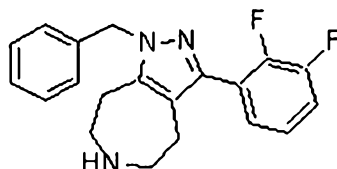
Exemplo 47



1-Benzil-3-(4-fluor-phenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,07 g) foi preparado a partir do composto do Exemplo 43, Etapa C (0,22 g) e 0,20 g de ácido 4-fluorofenilborônico, adicionando 9,1mg de dppf e empregando-se 1,4-dioxano como o solvente. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{20}H_{20}FN_3$, 321,16; encontrado, m/z 322,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,54 - 7,51 (m, 2H), 7,33 - 7,30 (m, 2H), 7,28 - 7,24 (m, 1H), 7,12 - 7,07 (m, 4H), 5,35 (s, 2H), 2,98 - 2,95 (m, 2H), 2,94 - 2,92 (m, 2H), 2,80 - 2,77 (m, 2H), 2,76 - 2,74 (m, 2H).

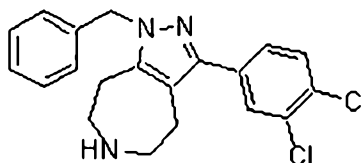
10 Exemplo 48



1-Benzil-3-(2,3-difluor-phenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,05 g) foi preparado a partir do composto do Exemplo 43, Etapa C (0,30 g) e 0,11 g de ácido 3,4-difluorofenilborônico, empregando-se 1,4-dioxano como o solvente. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{20}H_{19}F_2N_3$, 339,15; encontrado, m/z 340,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,37 - 7,26 (m, 6 H), 7,21 - 7,18 (m, 2H), 5,46 (s, 2H), 3,38 - 3,34 (m, 4H), 3,18 - 3,16 (m, 2H), 2,92 - 2,90 (m, 2H).

Exemplo 49

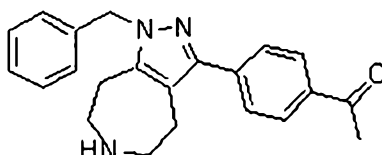


1-Benzil-3-(3,4-dicloro-phenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

20 O composto do título (0,02 g) foi preparado a partir do composto do Exemplo 43, Etapa C (0,17 g) e 0,08 g de ácido 3,4-diclorofenilborônico.

MS (ESI): massa exata calculada para $C_{20}H_{19}Cl_2N_3$, 371,10; encontrado, m/z 372,1 $[M+H]^+$, 374,1 $[M+H]^+$, 376,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,78 - 7,74 (m, 4H), 7,37 - 7,28 (m, 3H), 7,21 - 7,18 (m, 2H), 5,46 - 5,45 (m, 2H), 3,40 - 3,30 (m, 4H), 3,17 - 3,10 (m, 4H).

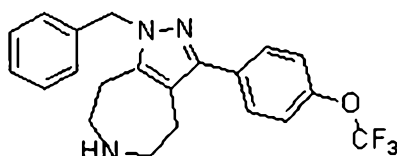
5 Exemplo 50



1-[4-(1-Benzil-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azulen-3-il)-fenil]-etanona.

O composto do título (0,02 g) foi preparado a partir do composto do Exemplo 43, Etapa C (0,20 g) e 0,08 g de ácido 4-acetilfenilborônico, empregando-se 1,4-dioxano como o solvente. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{22}H_{23}N_3O$, 345,18; encontrado, m/z 346,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 8,10 - 8,09 (m, 2H), 7,71 - 7,70 (m, 2H), 7,38 - 7,19 (m, 5 H), 5,48 (s, 2H), 3,40 (br s, 4H), 3,28 - 3,10 (m, 4H), 2,64 (s, 3H).

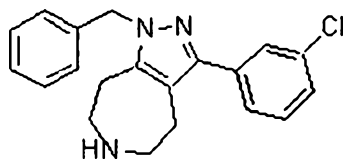
Exemplo 51



1-Benzil-3-(4-trifluorometóxi-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,03 g) foi preparado a partir do composto do Exemplo 43, Etapa C (0,26 g) e 0,13 g de ácido 4-trifluorometoxifenilborônico, empregando-se 1,4-dioxano como o solvente. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{21}H_{20}F_3N_3O$, 387,16; encontrado, m/z 388,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,67 - 7,63 (m, 2H), 7,39 - 7,28 (m, 5 H), 7,20 - 7,17 (m, 2H), 5,44 (s, 2H), 3,39 - 3,36 (m, 2H), 3,32 - 3,30 (m, 2H), 3,15 - 3,06 (m, 4H).

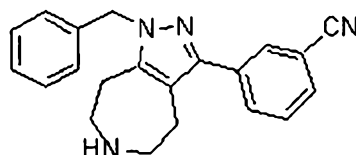
Exemplo 52



1-Benzil-3-(3-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

- O composto do título (0,04 g) foi preparado a partir do composto do Exemplo 43, Etapa C (0,20 g) e 0,07 g de ácido 3-clorofenilborônico, empregando-se 1,4-dioxano como o solvente. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{20}H_{20}ClN_3$, 337,13; encontrado, m/z 338,1 $[M+H]^+$, 340,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : 7,56 (br s, 1H), 7,47 - 7,29 (m, 6 H), 7,29 - 7,19 (m, 2H), 5,44 (s, 2H), 3,38 - 3,36 (m, 2H), 3,32 - 3,30 (m, 2H), 3,19 - 3,06 (m, 4H).

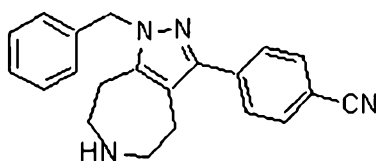
10 Exemplo 53



3-(1-Benzil-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azulen-3-il)-benzonitrila.

- O composto do título (0,04 g) foi preparado a partir do composto do Exemplo 43, Etapa C (0,30 g) e 0,10 g de ácido 3-cianofenilborônico, empregando-se 1,4-dioxano como o solvente. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{21}H_{20}N_4$, 328,17; encontrado, m/z 329,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,91 - 7,86 (m, 2H), 7,76 - 7,75 (m, 1H), 7,65 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,37 - 7,20 (m, 3H), 7,19 - 7,18 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 3,39 - 3,37 (m, 4H), 3,17 - 3,08 (m, 4H).

Exemplo 54

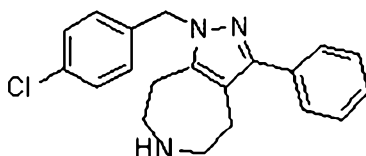


- 20 4-(1-Benzil-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azulen-3-il)-benzonitrila.

Em uma solução de éster de *terc*-butila de ácido 1-benzil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-1H - 1,2,6-triaza-azuleno-6-

carboxílico (Exemplo 43, Etapa C; 0,30 g) em 9 mL de 1,4-dioxano foi adicionado 0,20 g de K_3PO_4 , 0,10 g de ácido 4-cianofenilborônico e 0,05 g de $PdCl_2dppf$. A mistura foi aquecida em refluxo durante 72 horas. A mistura foi filtrada através de terra diatomácea e concentrada em vácuo para produzir 0,33 g de um sólido laranja. A cromatografia em SiO_2 (5 a 30% de EtO-Ac/hexanos) proporcionou 0,21 g de uma mistura de 7:1 de éster de *terc*-butila de ácido 1-benzil-3-(4-ciano-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H - 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico e um produto lateral, éster de *terc*-butila de ácido 1-benzil-4,5,7,8-tetrahidro-1H - 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico. A mistura de compostos (0,21 g) foi dissolvida em 7 mL de CH_2Cl_2 e 7 mL de TFA foram adicionados. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora e concentrada em vácuo. O produto bruto foi dissolvido em CH_2Cl_2 e tratado com resina Dowex[®] 550A. Depois de agitar durante 2 horas, a mistura foi filtrada e concentrada em vácuo. A cromatografia empregando-se uma coluna de fase reversa C_{18} proporcionou 0,14 g do composto do título como seu sal de TFA. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{21}H_{20}N_4$, 328,17; encontrado, m/z 329,1 $[M+H]^+$, 351,1 $[M+Na]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7,83 - 7,81 (m, 2H), 7,76 - 7,74 (m, 2H), 7,36 - 7,28 (m, 3H), 7,19 - 7,17 (m, 2H), 5,46 (s, 2H), 3,39 - 3,37 (m, 4H), 3,15 - 3,09 (m, 4H).

Exemplo 55



1-(4-Cloro-benzil)-3-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

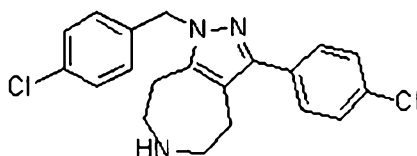
Etapa A. Éster de *terc*-butila de ácido 1-(4-cloro-benzil)-3-fenil-4,5,7,8-tetrahidro-1H - 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico. Em uma solução de 0,13 g de éster de *terc*-butila de ácido 1-(4-cloro-benzil)-3-trifluorometanossulfonil-4,5,7,8-tetrahidro-1H - 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico, preparada como no Exemplo 43, Etapas A a C, em 3 mL de THF, foram adicionado 300 μ L de água, 0,11 g de K_2CO_3 , 44,9 mg de ácido fenilborônico e 20,0 mg de $PdCl_2dppf$. A mistura foi aquecida a 100°C durante 18 horas. A mistura foi filtrada através de terra diatomácea e concentrada em vácuo. A cromatografia

em SiO₂ (hexanos a 45% de EtOAc/hexanos) proporcionou 16,1 mg do composto desejado. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₅H₂₈ClN₃O₂, 437,19; encontrado, *m/z* 438,2 [M+H]⁺.

Etapa B. O composto anterior (16,1 mg) foi convertido ao composto do título

- 5 (7,1 mg) como no Exemplo 26, Etapa B. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₀H₂₀ClN₃, 337,13; encontrado, *m/z* 338,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,57 - 7,54 (m, 2H), 7,44 - 7,40 (m, 2H), 7,35 - 7,31 (m, 1H), 7,30 - 7,26 (m, 3H), 7,04 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 5,32 (s, 2H), 2,99 - 2,93 (m, 4H), 2,85 - 2,82 (m, 2H), 2,77 - 2,73 (m, 2H), 1,97 (br s, 1H).

10 Exemplo 56



1-(4-Cloro-benzil)-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

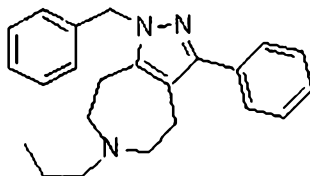
Etapa A. Éster de *terc*-butila de ácido 1-(4-cloro-benzil)-3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H - 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico. Em uma solução

- 15 de 142,7 mg de éster de *terc*-butila de ácido 1-(4-cloro-benzil)-3-trifluorometanossulfonil-4,5,7,8-tetrahidro-1H - 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico, preparada como no Exemplo 43, Etapas A a C em 3 mL de THF, foi adicionado 0,17 g de K₃PO₄, 54,9 mg de ácido 4-clorofenilborônico e 22,1 mg de PdCl₂dppf. A mistura foi aquecida em refluxo durante 48 horas. A mis-
- 20 tura foi filtrada através de terra diatomácea, enxaguando com tolueno e o filtrado foi concentrado em vácuo. A cromatografia em SiO₂ (hexano a 75% de EtOAc/hexanos) proporcionou 6,7 mg do composto desejado. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₅H₂₇Cl₂N₃O₂, 471,15; encontrado, *m/z* 472,1 [M+H]⁺.

- 25 Etapa B. O composto anterior (6,7 mg) foi convertido ao composto do título (5,0 mg) como no Exemplo 26, Etapa B. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₀H₁₉Cl₂N₃, 371,10; encontrado, *m/z* 372,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,48 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,29 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,03 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 5,30 (s, 2H), 3,02 - 2,96 (m, 4H), 2,84 - 2,80

(m, 2H), 2,79 - 2,76 (m, 2H).

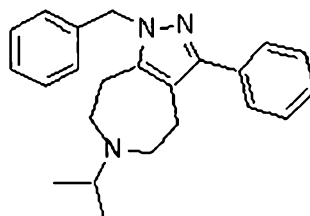
Exemplo 57



1-Benzil-3-fenil-6-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,05 g) foi preparado a partir de 1-benzil-3-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno (Exemplo 44, 0,09 g) e 23 μL de propionaldeído como no Exemplo 35. MS (ESI): massa exata calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3$, 345,22; encontrado, m/z 346,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : 7,56 - 7,54 (m, 2H), 7,47 - 7,28 (m, 6 H), 7,21 - 7,19 (m, 2H), 5,44 (s, 2H), 3,70 - 3,66 (m, 2H), 3,41 - 3,07 (m, 8H), 1,86 - 1,76 (m, 2H), 1,03 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

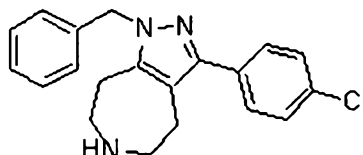
Exemplo 58



1-Benzil-6-isopropil-3-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,03 g) foi preparado a partir de 1-benzil-3-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno (Exemplo 44, 0,07 g) e 22 μL de acetona como no Exemplo 35. MS (ESI): massa exata calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3$, 345,22; encontrado, m/z 346,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,57 - 7,52 (m, 2H), 7,50 - 7,27 (m, 6 H), 7,22 - 7,20 (m, 2H), 5,47 (s, 2H), 3,77 - 3,61 (m, 3H), 3,29 - 3,28 (m, 3H), 3,24 - 3,08 (m, 3H), 1,40 (d, $J = 6,0$ Hz, 6 H).

Exemplo 59



1-Benzil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

Etapa A. Éster de 4-etila de éster de 1-*terc*-butila de 5-oxo-azepano-1,4-dicarboxílico. Uma solução de éster de *terc*-butila de ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico (35 mmoles, 7,0 g) em Et₂O anidroso (50 mL) foi agitada em
5 um frasco de 200 mL de 3 gargalos equipado com dois funis de adição. A solução foi resfriada a -25°C. Diazoacetato de etila (46,5 mmoles, 4,89 mL) em Et₂O anidroso (10 mL) e BF₃•OEt₂ (36,7 mmoles, 4,65 mL) em Et₂O anidroso (10 mL) foi simultaneamente porém independentemente adicionado à solução durante 90 minutos. A mistura foi agitada durante um 1 hora adicional e foi aquecida lentamente em temperatura ambiente. Em seguida, K₂CO₃
10 a 30% aquoso foi adicionado em gotas à mistura até que evolução de gás tenha cessado. A camada orgânica foi separada, seca em Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia (SiO₂, 5 a 20% de EtOAc/hexanos) para render o composto desejado (7,5 g).

Etapa B. Éster de *terc*-butila de ácido 4-oxo-azepano-1-carboxílico. Em uma solução do produto da Etapa A em 1,4-dioxano (50 mL) foi adicionado 1 N de NaOH (40,83 mmoles, 40,83 mL). A mistura foi permitida agitar durante a noite em temperatura ambiente. A solução foi em seguida acidificada em pH 4-5 com 3 N de HCl. A mistura foi extraída com Et₂O seguida por CH₂Cl₂ até
20 que TLC não mostrou produto restante na camada aquosa. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ e concentradas em vácuo para render o composto desejado (7,46 g). MS (ESI): massa exata calculada para C₁₁H₁₉NO₃, 213,14; encontrado, *m/z* 236,2 [M+Na]⁺.

Etapa C. Éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico. Ácido p-toluenossulfônico (0,033 mg, 0,18 mmol) e morfolina (3,4 mL, 38 mmoles) foi adicionado a uma solução do produto da etapa B (7,46 g, 35,0 mmoles) em benzeno (15 mL). A mistura de reação foi aquecida em refluxo durante 20 horas empregando-se uma armadilha de Dean-Stark. A mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente e concentrada em vácuo para proporcionar a enamina intermediária que foi empregada sem outra purificação. Em uma solução a 0°C da enamina em CH₂Cl₂ (30 mL) foi adicionada trietilamina (27,5 mmoles, 3,80 mL)
30

seguida por uma solução de cloreto de 4-clorobenzoíla (27,5 mmoles, 3,50 mL) em CH₂Cl₂ (10 mL). A mistura de reação foi permitida aquecer em temperatura ambiente e foi agitada durante 16 horas. A mistura foi derramada em água e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi seca em Na₂SO₄ e concentrada. O óleo resultante foi diluído com EtOH (120 mL), resfriado a 0°C e tratado com hidrazina (75 mmoles, 2,4 mL). A mistura de reação foi permitida aquecer em temperatura ambiente e foi agitada durante 16 horas. A mistura foi concentrada e o resíduo foi purificado por purificação por SFC para render o composto desejado (1,2 g). MS (ESI): massa exata calculada para C₁₈H₂₂ClN₃O₂, 347,14; encontrado, *m/z* 346,0 [M-H]⁻. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,40 - 7,35 (m, 4H), 3,62 - 3,59 (m, 2H), 3,54 - 3,51 (m, 2H), 2,96 - 2,93 (m, 2H), 2,81 - 2,77 (m, 2H), 1,20 (s, 9H). A sequência de reação da mesma forma produziu éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-clorofenil)-4,6,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,5-triaza-azuleno-5-carboxílico (1,5 g). MS (ESI): massa exata calculada para C₁₈H₂₂ClN₃O₂, 347,14; encontrado, *m/z* 346,0 [M-H]⁻. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,65. (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 3H), 4,67 - 4,45 (m, 2H), 3,71 - 3,65 (m, 2H), 2,90 - 2,89 (m, 2H), 1,90 - 1,87 (m, 2H), 1,18 (s, 9H).

Etapa D. Éster de *terc*-butila de ácido 1-benzil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico. Em uma solução a 0°C do produto da Etapa C (0,10 g, 0,29 mmol) em DMF (2 mL) foi adicionado NaH (60% de dispersão em óleo, 92 mg, 2,3 mmoles). A solução foi permitida aquecer em temperatura ambiente durante 1 hora, e cloreto de benzila (2,3 mmoles) foi em seguida adicionado. A mistura de reação foi agitada durante 16 horas e em seguida concentrada. O resíduo foi diluído com água e extraído com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca em Na₂SO₄ e concentrada. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia de SiO₂ para produzir o éster desejado, que foi transportado diretamente na próxima etapa. Da mesma forma obtido foi éster de *terc*-butila de ácido 2-benzil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₅H₂₈ClN₃O₂, 437,19; encontrado, *m/z* 438,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,50 - 7,48 (m,

2H), 7,40 - 7,38, (m, 2H), 7,33 - 7,26 (m, 3H), 7,13 - 7,11 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 3,55 - 3,51 (m, 4H), 2,86 - 2,77 (m, 4H), 1,47 (s, 9H).

Etapa E. O produto da Etapa D foi dissolvido em 9:1 de CH₂Cl₂/MeOH (4 mL). Um excesso de 1 N de HCl em Et₂O foi adicionado e a mistura resultante foi agitada durante 2 horas. O progresso da reação foi monitorado por MS até que mais nenhum material de partida foi evidente. A mistura de reação foi concentrada para obter o produto desejado (51 mg). MS (ESI): massa exata calculada para C₂₀H₂₀ClN₃, 337,13; encontrado, *m/z* 338,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,56 - 7,53 (m, 2H), 7,51 - 7,48 (m, 2H), 7,38 - 7,29 (m, 3H), 7,20 - 7,19 (m, 2H), 5,48 (s, 2H), 3,42 - 3,37 (m, 4H), 3,20 - 3,18 (m, 2H), 3,10 - 3,08 (m, 2H).

Um método alternativo como esboçado no Esquema 5 é mostrado abaixo:

Etapa F. 3-(4-Cloro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-indazol-5-[1,3]dioxolano. O composto desejado (5,0 g) foi preparado a partir de 5,0 g de 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ona, 4,5 mL de cloreto de 4-cloro-benzoíla e 3,0 mL de hidrazina de acordo com o procedimento esboçado na Etapa C acima. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,53 - 7,50 (m, 2H), 7,36 - 7,33 (m, 2H), 4,02 (s, 4H), 2,91 (s, 2H), 2,89 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,01 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H).

Etapa G. 1-Benzil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-indazol-5-[1,3]dioxolano. O composto desejado (3,93 g) foi preparado a partir de 4,0 g do composto da etapa F como esboçado na Etapa D, empregando-se brometo de benzila (1,9 mL) no lugar de cloreto de benzila e K₂CO₃ (6,1 g) no lugar de NaH. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,67 - 7,64 (m, 2H), 7,39 - 7,27 (m, 5 H), 7,21 - 7,18 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 4,05 - 3,98 (m, 4H), 2,95 (s, 2H), 2,71 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,98 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H).

Etapa H. Oxima de 1-benzil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-indazol-5-ona. Uma solução de 3,87 g do composto da etapa G em 80 mL de THF com 5 mL de 1 M de HCl foi aquecida em refluxo durante 16 horas. O voláteis foram removidos em vácuo e água foi adicionada (300 mL). A mistura foi ajustada em pH 9 pela adição de 1 M de NaOH e em seguida foi extraída com CH₂Cl₂. Os extratos combinados foram lavados com salmoura e o solvente foi removido em vácuo para fornecer 1-benzil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,6,7-

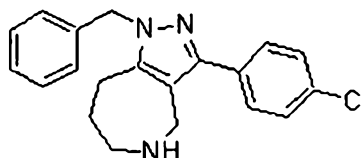
tetrahidro-indazol-5-ona. Este produto (3,13 g) foi tratado com cloridrato de hidroxilamina (3,0 g) em 20 mL de piridina. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 14 horas em seguida foi diluída com água (300 mL) e agitada uma hora adicional. A mistura foi filtrada em papel e os sólidos foram lavados com EtOAc e secos em vácuo para proporcionar 2,48 g do composto desejado. ^1H NMR (500 MHz, acetona- d_6): 10,24 (s, 1H), 7,30 - 7,26 (m, 2H), 7,06 - 7,02 (m, 2H), 6,91 - 6,87 (m, 2H), 6,85 - 6,81 (m, 1H), 6,77 - 6,73 (m, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,21 (s, 2H), 2,31 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,09 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H).

10 Etapa I. 1-Benzil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

Uma solução do composto da etapa H (78,2 mg) em 15 mL de CH_2Cl_2 foi resfriada a 0°C e hidreto de diisobutilalumínio (1,5 M em tolueno, 0,75 mL) foi adicionado. A mistura foi permitida aquecer em temperatura ambiente e foi agitada durante 12 horas. Água (0,2 mL) e NaF (0,40 g) foram adicionados e a mistura foi agitada durante 1 hora. A mistura foi filtrada através de terra diatomácea e o filtrado foi concentrado para proporcionar 66,7 mg de uma mistura do composto do título e 1-benzil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,5-triaza-azuleno. MS (ESI): massa exata calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_3$, 337,13; encontrado, m/z 338,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Exemplo 60 a 102 foram preparados empregando-se os procedimentos descritos no Exemplo 59, Etapa D e E, a menos de outra maneira notado.

Exemplo 60

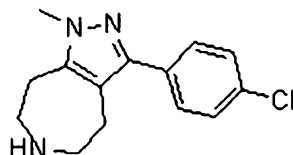


1-Benzil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-triaza-azuleno.

25 O composto do título (0,068 g) foi preparado como no Exemplo 59, Etapa D e E, começando com éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,6,7,8-tetrahidro-1H- 1,2,5-triaza-azuleno-5-carboxílico (0,1 g), o isômero do Exemplo 59, Etapa C. A sequência de reação da mesma forma produziu éster de *terc*-butila de ácido 2-benzil-3-(4-cloro-fenil)-2,6,7,8-tetrahidro-4H- 1,2,5-triaza-azuleno-5-carboxílico. MS (ESI): massa exata calculada pa-

ra $C_{20}H_{20}ClN_3$, 337,13; encontrado, m/z 338,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,51 - 7,30 (m, 4H), 7,37 - 7,29 (m, 3H), 7,29 - 7,21 (m, 3H), 5,45 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,53 - 3,50 (m, 2H), 3,06 - 3,03 (m, 2H), 2,04 - 1,99 (m, 2H).

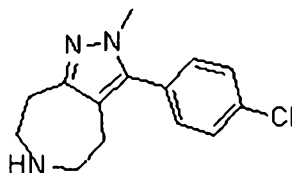
5 Exemplo 61



3-(4-Cloro-fenil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,028 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 59, Etapa C; 0,1 g) empregando-se iodeto de metila (0,21 mL) no lugar de cloreto de benzila. A sequência de reação da mesma forma produziu éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-metil-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico na etapa de alquilação. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{14}H_{16}ClN_3$, 261,10; encontrado, m/z 262,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,69 - 7,65 (m, 4H), 4,07 (s, 3H), 3,69 - 3,67 (m, 2H), 3,58 - 3,56 (m, 2H), 3,44 - 3,42 (m, 2H), 3,05 - 3,04 (m, 2H).

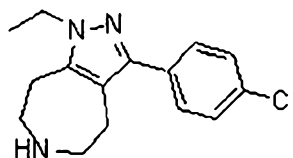
Exemplo 62



3-(4-Cloro-fenil)-2-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,011 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-metil-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 61) de acordo com o Exemplo 59, Etapa E. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{14}H_{16}ClN_3$, 261,10; encontrado, m/z 262,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,48 - 7,45 (m, 2H), 7,28 - 7,26 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,31 - 3,29 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,04 - 3,02 (m, 2H), 2,72 - 2,70 (m, 2H).

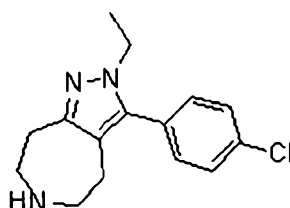
Exemplo 63



3-(4-Cloro-fenil)-1-etil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,035 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H - 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 59, Etapa C; 0,1 g) empregando-se iodeto de etila (0,27 mL) no lugar de cloreto de benzila. A sequência de reação da mesma forma produziu éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-etil-4,5,7,8-tetrahidro-2H- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico na etapa de alquilação. MS (ESI): massa exata calculada para C₁₅H₁₈ClN₃, 275,12; encontrado, *m/z* 276,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,39 - 7,34 (m, 4H), 7,11 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,38 - 3,36 (m, 2H), 3,27 - 3,24 (m, 2H), 3,15 - 3,13 (m, 2H), 2,94 - 2,92 (m, 2H), 1,30 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

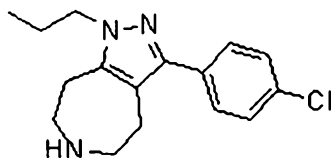
Exemplo 64



3-(4-Cloro-fenil)-2-etil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,021 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-etil-4,5,7,8-tetrahidro-2H- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 63) de acordo com o Exemplo 59, Etapa E. MS (ESI): massa exata calculada para C₁₅H₁₈ClN₃, 275,12; encontrado, *m/z* 276,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,46 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,90 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,31 - 3,29 (m, 2H), 3,20 - 3,19 (m, 2H), 3,06 - 3,04 (m, 2H), 2,69 - 2,67 (m, 2H), 1,17 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H).

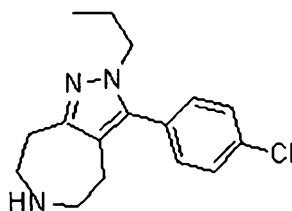
Exemplo 65



3-(4-Cloro-fenil)-1-propil-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,031 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 59, Etapa C; 0,1 g) empregando-se 1-iodopropano (0,33 mL) no lugar de cloreto de benzila. A seqüência de reação da mesma forma produziu éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-propil-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico na etapa de alquilação. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{16}H_{20}ClN_3$, 289,13; encontrado, m/z 290,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,39 - 7,35 (m, 4H), 4,03 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,37 - 3,35 (m, 2H), 3,27 - 3,24 (m, 2H), 3,15 - 3,13 (m, 2H), 2,95 - 2,93 (m, 2H), 1,76 - 1,69 (m, 2H), 0,84 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H).

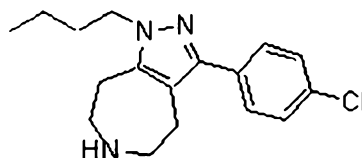
Exemplo 66



3-(4-Cloro-fenil)-2-propil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,016 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-propil-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 65) de acordo com o Exemplo 59, Etapa E. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{16}H_{20}ClN_3$, 289,13; encontrado, m/z 290,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,45 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,23 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,83 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,30 - 3,28 (m, 2H), 3,20 - 3,19 (m, 2H), 3,05 - 3,03 (m, 2H), 2,68 - 2,66 (m, 2H), 1,62 - 1,18 (m, 2H), 0,65 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H).

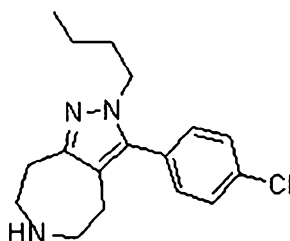
Exemplo 67



1-Butil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,033 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 59, Etapa C; 0,1 g) empregando-se 1-iodobutano (0,038 mL) no lugar de cloreto de benzila. A sequência de reação da mesma forma produziu éster de *terc*-butila de ácido 2-butil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico éster de *terc*-butila ácido na etapa de alquilação. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{17}H_{22}ClN_3$, 303,15; encontrado, m/z 304,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,39 - 7,34 (m, 4H), 4,07 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,37 - 3,35 (m, 2H), 3,27 - 3,25 (m, 2H), 3,14 - 3,12 (m, 2H), 2,95 - 2,92 (m, 2H), 1,69 - 1,66 (m, 2H), 1,22 - 1,20 (m, 2H), 0,86 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H).

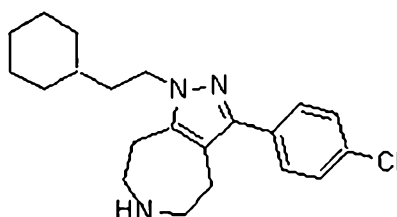
Exemplo 68



2-Butil-3-(4-cloro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,018 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 2-butil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 67) de acordo com o Exemplo 59, Etapa E. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{17}H_{22}ClN_3$ 303,15; encontrado, m/z 304,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,46 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,25 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,91 - 3,88 (m, 2H), 3,32 - 3,30 (m, 2H), 3,21 - 3,19 (m, 2H), 3,07 - 3,05 (m, 2H), 2,70 - 2,68 (m, 2H), 1,58 - 1,52 (m, 2H), 1,06 - 1,03 (m, 2H), 0,68 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H).

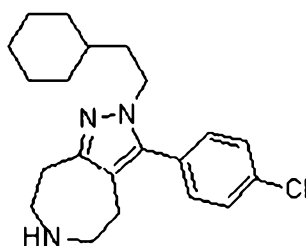
Exemplo 69



3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-ciclohexila-etil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,056 g) foi preparado a partir de éster de *tert*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 59, Etapa C; 0,1 g) empregando-se 1-bromo-2-cicloexiletano (0,053 mL) no lugar de cloreto de benzila. A sequência de reação da mesma forma produziu éster de *tert*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(2-ciclohexila-etil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico na etapa de alquilação. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{21}H_{28}ClN_3$, 357,20; encontrado, m/z 358,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,46 - 7,34 (m, 4H), 4,08 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,37 - 3,35 (m, 2H), 3,27 - 3,25 (m, 2H), 3,13 - 3,11 (m, 2H), 2,94 - 2,92 (m, 2H), 1,68 - 1,20 (m, 7H), 1,18 - 1,05 (m, 4H), 0,93 - 0,86 (m, 2H).

15 Exemplo 70

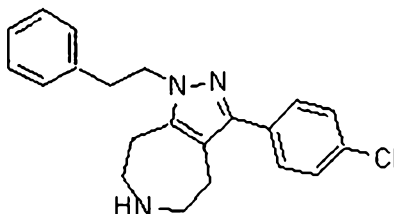


3-(4-Cloro-fenil)-2-(2-ciclohexila-etil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,026 g) foi preparado a partir de éster de *tert*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(2-ciclohexila-etil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 69) de acordo com o Exemplo 59, Etapa E. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{21}H_{28}ClN_3$, 357,20; encontrado, m/z 358,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,46 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,23 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,90 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,30 - 3,28 (m, 2H),

3,20 - 3,19 (m, 2H), 3,05 - 3,03 (m, 2H), 2,69 - 2,67 (m, 2H), 1,48 - 1,41 (m, 5 H), 1,36 - 1,33 (m, 2H), 1,03 - 1,00 (m, 3 H), 0,95 - 0,89 (m, 1H), 0,81 - 0,67 (m, 2H).

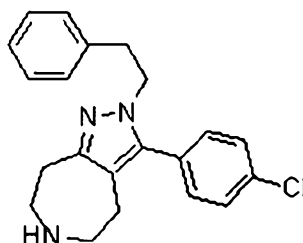
Exemplo 71



5 3-(4-Cloro-fenil)-1-fenetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,048 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 59, Etapa C; 0,1 g) empregando-se (2-cloroetil)benzeno (0,045 mL) no lugar de cloreto de benzila. A sequência de
10 reação da mesma forma produziu éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-fenetil-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico na etapa de alquilação. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₁H₂₂ClN₃, 351,15; encontrado, *m/z* 352,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,52 - 7,47 (m, 4H), 7,28 - 7,21 (m, 3 H), 7,03 - 7,01 (m, 2H), 4,39 (t, *J* = 6,4 Hz,
15 2H), 3,20 - 3,18 (m, 2H), 3,13 - 3,10 (m, 2H), 2,95 - 2,93 (m, 2H), 2,91 - 2,89 (m, 2H), 2,69 - 2,67 (m, 2H).

Exemplo 72

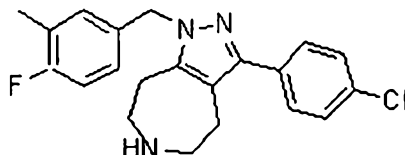


3-(4-Cloro-fenil)-2-fenetil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,020 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-fenetil-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 71) de acordo com o Exemplo 59, Etapa E. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₁H₂₂ClN₃, 351,15; encontrado, *m/z* 352,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,38 - 7,36 (m, 2H),
20

7,19 - 7,14 (m, 3 H), 6,83 - 6,79 (m, 4H), 4,14 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,41 - 3,39 (m, 2H), 3,26 - 3,24 (m, 2H), 3,19 - 3,17 (m, 2H), 3,01 - 2,98 (m, 2H), 2,69 - 2,67 (m, 2H).

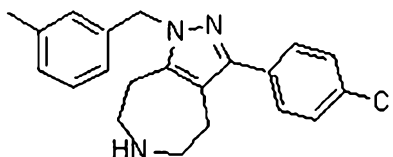
Exemplo 73



- 5 3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-flúor-3-metil-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,002 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 59, Etapa C; 0,1 g) empregando-se brometo de 4-flúor-3-metilbenzila (0,09 g) no lugar de cloreto de benzila. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{21}H_{21}ClFN_3$, 369,14; encontrado, m/z 370,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,49 - 7,47 (m, 2H), 7,45 - 7,42 (m, 2H), 7,07 - 7,01 (m, 1H), 7,00 - 6,95 (m, 1H), 6,95 - 6,90 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 2,97 - 2,91 (m, 4H), 2,89 - 2,84 (m, 2H), 2,82 - 2,77 (m, 2H), 2,22 (s, 3 H).

Exemplo 74

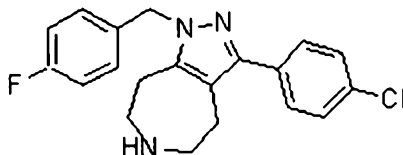


3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-metil-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,004 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 59, Etapa C; 0,1 g) empregando-se cloreto de 3-metilbenzila (0,6 mL) no lugar de cloreto de benzila. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{21}H_{22}ClN_3$, 351,15; encontrado, m/z 352,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,31 - 7,26 (m, 2H), 7,26 - 7,21 (m, 2H), 6,99 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,67 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H),

5,13 (s, 2H), 2,79 - 2,73 (m, 4H), 2,69 - 2,65 (m, 2H), 2,63 - 2,60 (m, 2H), 2,09 (s, 3 H).

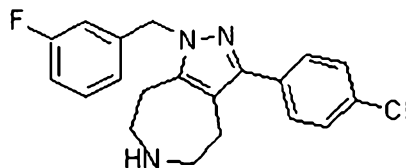
Exemplo 75



3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-flúor-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-
5 azuleno.

O composto do título (0,003 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 59, Etapa C; 0,1 g) empregando-se cloreto de 4-fluorobenzila (0,5 mL) no lugar de cloreto de benzila. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₀H₁₉ClFN₃, 355,13; encontrado, *m/z* 356,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,40 - 7,37 (m, 2H), 7,35 - 7,32 (m, 2H), 7,08 - 7,04 (m, 2H), 6,98 - 6,94 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 2,89 - 2,86 (m, 4H), 2,80 - 2,78 (m, 2H), 2,73 - 2,70 (m, 2H).

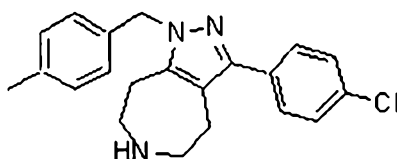
Exemplo 76



15 3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-flúor-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-
azuleno.

O composto do título (0,01 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 59, Etapa C; 0,1 g) empregando-se cloreto de 3-fluorobenzila (0,5 mL) no lugar de cloreto de benzila. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₀H₁₉ClFN₃, 355,13; encontrado, *m/z* 356,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,42 - 7,37 (m, 2H), 7,35 - 7,32 (m, 2H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 6,93 - 6,88 (m, 1H), 6,84 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,75 - 6,71 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 2,89 - 2,85 (m, 4H), 2,79 - 2,76 (m, 2H), 2,74 - 2,70 (m, 25 2H).

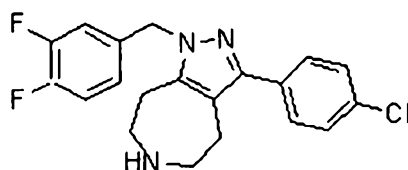
Exemplo 77



3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-metil-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,013 g) foi preparado a partir de éster de *tert*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 59, Etapa C; 0,74 g) empregando-se cloreto de 4-metilbenzila (0,45 g) no lugar de cloreto de benzila. A seqüência de reação da mesma forma produziu éster de *tert*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(4-metil-benzil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico na etapa de alquilação. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₁H₂₂ClN₃, 351,15; encontrado, *m/z* 352,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,39 - 7,36 (m, 2H), 7,34 - 7,31 (m, 2H), 7,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,21 (s, 2H), 2,83 - 2,67 (m, 4H), 2,75 - 2,72 (m, 2H), 2,69 - 2,67 (m, 2H), 2,20 (s, 3 H).

15 Exemplo 78

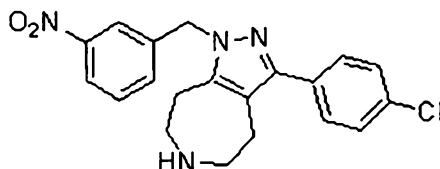


3-(4-Cloro-fenil)-1-(3,4-difluór-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,002 g) foi preparado a partir de éster de *tert*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 59, Etapa C; 0,07 g) empregando-se brometo de 3,4-difluorobenzila (0,4 mL) no lugar de cloreto de benzila. A seqüência de reação da mesma forma produziu éster de *tert*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(3,4-difluór-benzil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico na etapa de alquilação. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₀H₁₈ClF₂N₃, 373,12; encontrado, *m/z* 374,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz,

CD₃OD) : 7,41 - 7,38 (m, 2H), 7,36 - 7,33 (m, 2H), 7,22 - 7,20 (m, 1H), 7,07 - 7,02 (m, 1H), 6,96 - 6,92 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,06 - 3,02 (m, 4H), 2,94 - 2,91 (m, 2H), 2,87 - 2,84 (m, 2H).

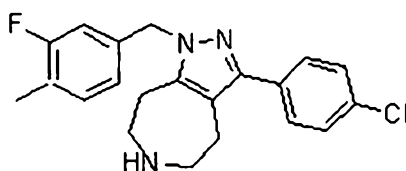
Exemplo 79



- 5 3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-nitro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,005 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 59, Etapa C; 0,1 g) empregando-se brometo de 3-nitrobenzila (0,09 g) no lugar de cloreto de benzila e Cs₂CO₃ (0,2 g) no lugar de NaH. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₀H₁₉ClN₄O₂, 382,12; encontrado, *m/z* 383,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 8,07 - 8,05 (m, 1H), 7,91 - 7,87 (m, 1H), 7,50 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 3 H), 7,36 - 7,33 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 2,88 - 2,85 (m, 4H), 2,82 - 2,79 (m, 2H), 2,73 - 2,71 (m, 2H).

Exemplo 80

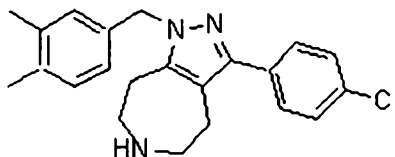


- 3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-flúor-4-metil-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,003 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 59, Etapa C; 0,1 g) empregando-se brometo de 3-flúor-4-metilbenzila (0,9 g) no lugar de cloreto de benzila. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₁H₂₁ClFN₃, 369,14; encontrado, *m/z* 370,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,50 - 7,47 (m, 2H), 7,44 - 7,42 (m, 2H), 7,19 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,84 - 6,81 (m, 1H), 6,78 - 6,75 (m, 1H), 5,33 (s,

2H), 2,95 - 2,92 (m, 4H), 2,87 - 2,84 (m, 2H), 2,81 - 2,78 (m, 2H), 2,22 (s, 3 H).

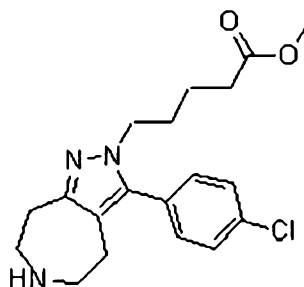
Exemplo 81



3-(4-Cloro-fenil)-1-(3,4-dimetil-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-
5 azuleno.

O composto do título (0,003 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 59, Etapa C; 0,1 g) empregando-se cloreto de 3,4-dimetilbenzila (0,6 mL) no lugar de cloreto de benzila. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{22}H_{24}ClN_3$, 365,17; encontrado, m/z 366,2 $[M+H]^+$.
10 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,40 - 7,38 (m, 2H), 7,35 - 7,32 (m, 2H), 6,98 - 6,96 (m, 1H), 6,90 - 6,86 (m, 1H), 6,72 - 6,69 (m, 1H), 5,30 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 2,90 - 2,87 (m, 2H), 2,86 - 2,82 (m, 2H), 2,77 - 2,73 (m, 2H), 2,72 - 2,68 (m, 2H), 2,21 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H).

15 Exemplo 82

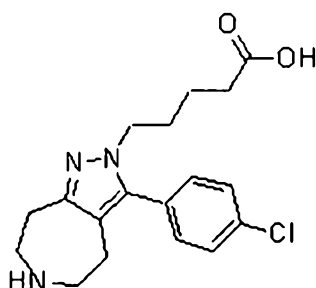


Éster de metila de ácido 5-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H - 1,2,6-triaza-azulen-2-il]-pentanóico.

O composto do título (0,0042 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 59, Etapa C; 0,15 g) empregando-se 5-clorovalerato de metila (0,90 mL) no lugar de cloreto de benzila. A seqüência de reação da mesma forma produziu éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-1-(4-metoxycarbonil-butil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-

carboxílico na etapa de alquilação. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{19}H_{24}ClN_3O_2$, 361,16; encontrado, m/z 362,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,54 - 7,51 (m, 2H), 7,31 - 7,29 (m, 2H), 3,95 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,60 (s, 3 H), 3,03 - 3,01 (m, 2H), 2,93 - 2,91 (m, 4H), 2,56 - 2,53 (m, 2H),
 5 2,16 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,67 - 1,62 (m, 2H), 1,41 - 1,38 (m, 2H).

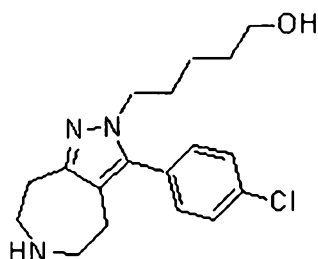
Exemplo 83



Ácido 5-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H- 1,2,6-triaza-azulen-2-il]-
 pentanóico.

Éster de metila de ácido 5-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-
 10 1,2,6-triaza-azulen-2-il]-pentanóico (Exemplo 82, 0,009 g) foi dissolvido em 1
 mL de 9:1 de THF/MeOH e tratado com 2 mL de 1 M de NaOH. Após a agi-
 tação em temperatura ambiente durante 5 horas, o solvente foi removido em
 vácuo . O resíduo aquoso foi acidificado com 1 mL de 1 N de HCl e a mistura
 foi extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram se-
 15 cas em Na_2SO_4 , concentradas e secas em uma linha de vácuo . O resíduo
 foi em seguida dissolvido em 1 mL de 9:1 de CH_2Cl_2 /MeOH e tratado com 3
 mL de 1 N de HCl em Et_2O . Após 4 horas, os voláteis foram removidos em
 vácuo . O óleo bruto foi purificado por TLC preparativa (9:1 de CH_2Cl_2 /2 M
 de NH_3 em MeOH) para proporcionar 0,002 g do composto do título. MS (E-
 20 SI): massa exata calculada para $C_{18}H_{22}ClN_3O_2$, 347,14; encontrado, m/z
 348,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,55 - 7,53 (m, 4H), 7,35 - 7,32
 (m, 2H), 3,98 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,38 - 3,35 (m, 2H), 3,28 - 3,26 (m, 2H),
 3,13 - 3,10 (m, 2H), 2,77 - 2,74 (m, 2H), 2,09 - 2,06 (m, 2H), 1,71 - 1,66 (m,
 2H), 1,41 - 1,37 (m, 2H).

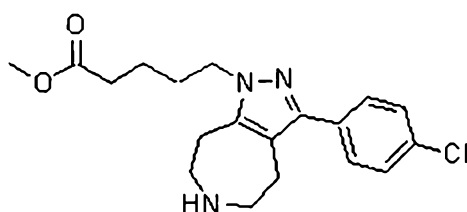
Exemplo 84



5-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H- 1,2,6-triaza-azulen-2-il]-pentan-1-ol.

- Éster de metila de ácido 5-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-2-il]-pentanóico (Exemplo 82, 0,009 g) foi dissolvido em 9:1 Et₂O/CH₂Cl₂ (3 mL) e a solução foi adicionada lentamente a uma suspensão agitada de hidreto de alumínio de lítio (2 mg) em 5 mL de Et₂O anidro. Depois de agitar em temperatura ambiente durante 6 horas, a reação foi extinguida com 2 mL de água. A mistura foi tratada com 2 mL de 1 N de NaOH, seguida por outros 2 mL de água. A mistura foi em seguida filtrada através de terra diatomácea. A camada orgânica foi separada, seca em MgSO₄ e concentrada. Depois de também secar por meio linha de vácuo, o óleo resultante foi dissolvido em 2 mL de 9:1 de CH₂Cl₂/MeOH e tratado com 3 mL de 1 N de HCl em Et₂O. Após 4 horas os voláteis foram removidos em vácuo. O óleo bruto foi purificado por TLC preparativa (9:1 de CH₂Cl₂/2 M de NH₃ em MeOH) para proporcionar 0,001 g do composto do título como um óleo incolor. MS (ESI): massa exata calculada para C₁₈H₂₄ClN₃O, 333,16; encontrado, *m/z* 334,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,54 - 7,52 (m, 2H), 7,32 - 7,30 (m, 2H), 3,95 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,44 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,13 - 3,09 (m, 2H), 3,03 - 3,00 (m, 2H), 2,98 - 2,95 (m, 2H), 2,61 - 2,58 (m, 2H), 1,70 - 1,64 (m, 2H), 1,40 - 1,35 (m, 2H), 1,20 - 1,16 (m, 2H).

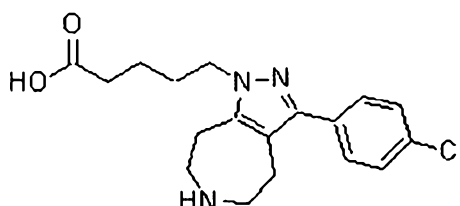
Exemplo 85



Éster de metila de ácido 5-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H- 1,2,6-triaza-azulen-1-il]-pentanóico.

O composto do título (0,0051 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-1-(4-metoxycarbonil-butil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 82) de acordo com o Exemplo 59, Etapa E. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{19}H_{24}ClN_3O_2$, 361,16; encontrado, m/z 362,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,45 - 7,40 (m, 4H), 4,13 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,63 (s, 3 H), 3,04 - 3,03 (m, 2H), 2,97 - 2,95 (m, 4H), 2,79 - 2,76 (m, 2H), 2,34 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,81 - 1,77 (m, 2H), 1,61 - 1,58 (m, 2H).

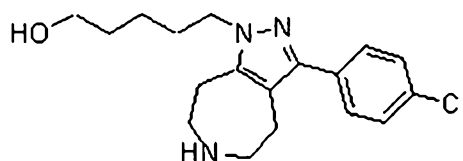
Exemplo 86



10 Ácido 5-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-1,2,6-triaza-azulen-1-il]-pentanóico.

Éster de metila de ácido 5-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-1,2,6-triaza-azulen-1-il]-pentanóico (Exemplo 85, 0,014 g) foi hidrolizado e desprotegido como no Exemplo 83 para proporcionar o composto do título (0,0014 g). MS (ESI): massa exata calculada para $C_{18}H_{22}ClN_3O_2$, 347,14; encontrado, m/z 348,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,49 - 7,43 (m, 4H), 4,18 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,45 - 3,43 (m, 2H), 3,25 - 3,22 (m, 2H), 3,17 - 3,16 (m, 2H), 3,04 - 3,01 (m, 2H), 2,28 - 2,24 (m, 2H), 1,84 - 1,82 (m, 2H), 1,60 - 1,57 (m, 2H).

20 Exemplo 87

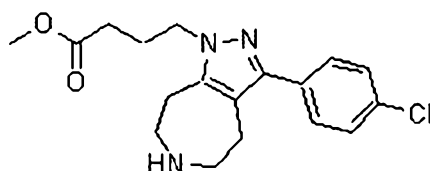


5-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-1,2,6-triaza-azulen-1-il]-pentan-1-ol.

Éster de metila de ácido 5-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-1,2,6-triaza-azulen-1-il]-pentanóico (Exemplo 85, 0,015 g) foi reduzido como no Exemplo 84 para proporcionar o composto do título (0,0063 g) como um

óleo incolor. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{18}H_{24}ClN_3O$, 333,16; encontrado, m/z 334,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,45 - 7,40 (m, 4H), 4,13 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,53 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,04 - 3,01 (m, 2H), 2,97 - 2,92 (m, 4H), 2,78 - 2,75 (m, 2H), 1,82 - 1,75 (m, 2H), 1,57 - 1,51 (m, 2H), 1,41 - 1,34 (m, 2H).

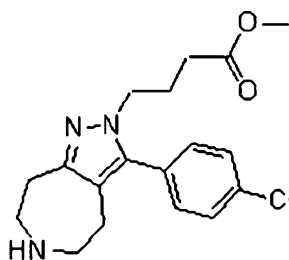
Exemplo 88



Éster de metila de ácido 4-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H- 1,2,6-triaza-azulen-1-il]-butírico.

O composto do título (0,003 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 59, Etapa C; 0,1 g) empregando-se 4-clorobutirato de metila (0,8 mL) no lugar de cloreto de benzila. A sequência de reação da mesma forma produziu éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(3-metoxycarbonil-propil)-4,5,7,8-tetrahidro-2H- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico na etapa de alquilação. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{18}H_{22}ClN_3O_2$, 347,14; encontrado, m/z 348,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,37 - 7,31 (m, 4H), 4,07 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,52 (s, 3 H), 2,97 - 2,94 (m, 2H), 2,88 - 2,84 (m, 4H), 2,70 - 2,66 (m, 2H), 2,25 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,98 - 1,95 (m, 2H).

Exemplo 89

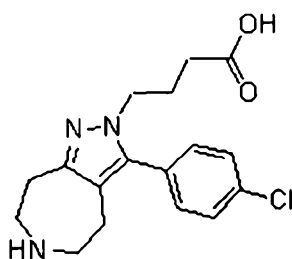


Éster de metila de ácido 4-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H- 1,2,6-triaza-azulen-2-il]-butírico.

O composto do título (0,003 g) foi preparado a partir de éster de

terc-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(3-metoxycarbonil-propil)-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 88) de acordo com o Exemplo 59, Etapa E. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{18}H_{22}ClN_3O_2$, 347,14; encontrado, m/z 348,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : 7,45 - 7,42 (m, 2H), 7,23 - 7,20 (m, 2H), 3,91 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,44 (s, 3 H), 3,04 - 3,00 (m, 2H), 2,93 - 2,86 (m, 4H), 2,52 - 2,49 (m, 2H), 2,07 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,88 - 1,80 (m, 2H).

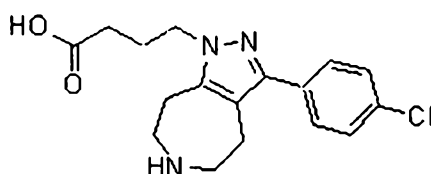
Exemplo 90



Ácido 4-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-2-il]-butírico.

Éster de metila de ácido 4-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-2-il]-butírico (Exemplo 89, 0,006 g) foi hidrolizado como no Exemplo 83 para proporcionar o composto do título (0,005 g). MS (ESI): massa exata calculada para $C_{17}H_{20}ClN_3O_2$, 333,12; encontrado, m/z 334,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : 7,55 - 7,52 (m, 2H), 7,35 - 7,33 (m, 2H), 3,98 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,12 - 3,09 (m, 2H), 3,03 - 2,96 (m, 4H), 2,62 - 2,59 (m, 2H), 2,03 - 1,97 (m, 4H).

Exemplo 91

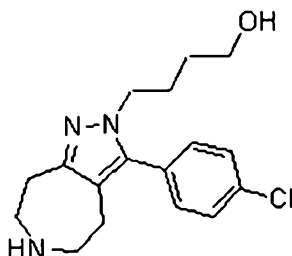


Ácido 4-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-il]-butírico.

Éster de metila de ácido 4-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-il]-butírico (Exemplo 88, 0,009 g) foi hidrolizado como no Exemplo 83 para proporcionar o composto do título (0,003 g). MS (ESI): mas-

sa exata calculada para $C_{17}H_{20}ClN_3O_2$, 333,12; encontrado, m/z 334,1 $[M+H]^+$, m/z 332,0 $[M-H]^-$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : 7,46 - 7,44 (m, 4H), 4,17 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,11 - 3,08 (m, 2H), 3,05 - 2,98 (m, 4H), 2,83 - 2,79 (m, 2H), 2,18 - 2,15 (m, 2H), 2,07 - 2,03 (m, 2H).

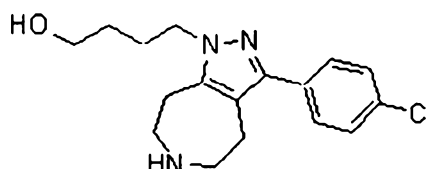
5 Exemplo 92



4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H- 1,2,6-triaza-azulen-2-il]-butan-1-ol.

Éster de metila de ácido 4-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-2-il]-butírico (Exemplo 89, 0,006 g) foi reduzido como no Exemplo 84 para proporcionar o composto do título como um sólido branco (0,001 g). MS (ESI): massa exata calculada para $C_{17}H_{22}ClN_3O$, 319,15; encontrado, m/z 320,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : 7,45 - 7,41 (m, 2H), 7,22 - 7,20 (m, 2H), 3,89 - 3,84 (m, 2H), 3,32 - 3,29 (m, 2H), 2,94 - 2,91 (m, 2H), 2,85 - 2,81 (m, 4H), 2,47 - 2,43 (m, 2H), 1,63 - 1,58 (m, 2H), 1,24 - 1,17 (m, 2H).

15 Exemplo 93

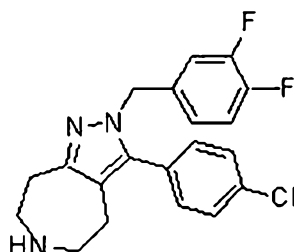


4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H- 1,2,6-triaza-azulen-1-il]-butan-1-ol.

Éster de metila de ácido 4-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-il]-butírico (Exemplo 88, 0,02g) foi reduzido e desprotegido como no Exemplo 84 para proporcionar o composto do título como um sólido branco (0,007 g). MS (ESI): massa exata calculada para $C_{17}H_{22}ClN_3O$, 319,15; encontrado, m/z 320,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : 7,36 - 7,31 (m, 4H), 4,05 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,45 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,96 - 2,94 (m, 2H), 2,89 - 2,84 (m, 4H), 2,70 - 2,66 (m, 2H), 1,77 - 1,68 (m, 2H), 1,46 - 1,39

(m, 2H).

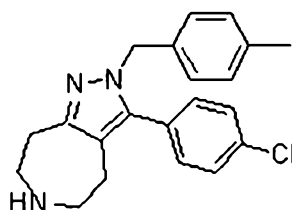
Exemplo 94



3-(4-Cloro-fenil)-2-(3,4-difluór-benzil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

- 5 O composto do título (0,001 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(3,4-difluór-benzil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 78) de acordo com o Exemplo 59, Etapa E. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{20}H_{18}ClF_2N_3$, 373,12; encontrado, m/z 374,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,41 - 7,36 (m, 2H), 7,15 - 7,10 (m, 2H), 7,07 - 7,01 (m, 1H), 6,77 - 6,72 (m, 1H), 6,65 - 6,62 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,17 - 3,15 (m, 2H), 09 - 3,05 (m, 2H), 2,99 - 2,97 (m, 2H), 2,62 - 2,59 (m, 2H).
- 10

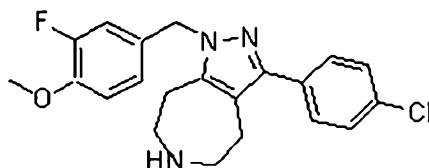
Exemplo 95



- 15 3-(4-Cloro-fenil)-2-(4-metil-benzil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

- O composto do título (0,005 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(4-metil-benzil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 77) de acordo com o Exemplo 59, Etapa E. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{21}H_{22}ClN_3$, 351,15; encontrado, m/z 352,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,36 - 7,33 (m, 2H), 7,10 - 7,01 (m, 2H), 6,95 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 5,01 (s, 2H), 2,92 - 2,90 (m, 2H), 2,83 - 2,80 (m, 4H), 2,46 - 2,43 (m, 2H), 2,16 (s, 3 H).
- 20

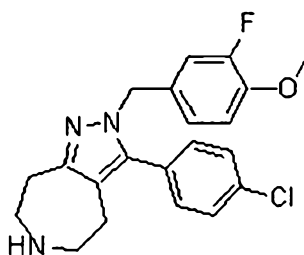
Exemplo 96



3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-flúor-4-metóxi-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,021 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 59, Etapa C; 0,35 g) empregando-se brometo de 3-flúor-4-metoxibenzila (0,25 g) no lugar de cloreto de benzila. A sequência de reação da mesma forma forneceu éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(3-flúor-4-metóxi-benzil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico na etapa de alquilação. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{21}H_{21}ClFN_3O$, 385,14; encontrado, m/z 386,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,50 - 7,47 (m, 2H), 7,47 - 7,42 (m, 2H), 7,06 - 7,02 (m, 1H), 6,90 - 6,86 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 3,84 (s, 3 H), 3,35 - 3,29 (m, 2H), 2,94 - 2,92 (m, 4H), 2,88 - 2,85 (m, 2H), 2,80 - 2,77 (m, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) : 154,2, 152,2, 149,1, 148,1, 143,5, 134,2, 132,9, 131,1, 131,0, 130,5, 129,1, 123,3, 118,7, 115,0, 114,8, 114,4, 56,2, 52,4, 49,9, 28,8, 27,3.

Exemplo 97

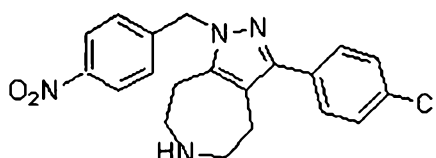


3-(4-Cloro-fenil)-2-(3-flúor-4-metóxi-benzil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,017 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(3-flúor-4-metóxi-benzil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 96) de acordo com o Exemplo 59, Etapa E. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{21}H_{21}ClFN_3O$, 385,14; encontrado, m/z 386,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz,

CD₃OD) : 7,48 - 7,45 (m, 2H), 7,21 - 7,18 (m, 2H), 6,95 - 6,92 (m, 1H), 6,67 - 6,63 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 3,81 (s, 3 H), 3,31 - 3,30 (m, 2H), 3,01 - 2,98 (m, 2H), 2,94 - 2,88 (m, 4H), 2,55 - 2,52 (m, 2H). ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) : 154,9, 153,8, 153,0, 148,9, 142,5, 136,6, 133,0, 132,1, 130,5, 130,0, 129,4, 124,3, 120,7, 116,0, 115,8, 115,1, 57,1, 53,3, 51,3, 32,7, 28,0.

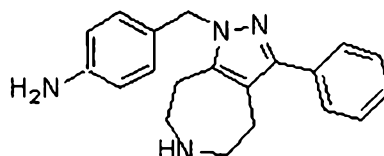
Exemplo 98



3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-nitro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,004 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 59, Etapa C; 0,3 g) empregando-se brometo de 4-nitrobenzila (0,3 g) no lugar de cloreto de benzila. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₀H₁₉ClN₄O₂, 382,12; encontrado, *m/z* 383,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 8,23 - 8,19 (m, 2H), 7,51 - 7,47 (m, 2H), 7,45 - 7,47 (m, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,52 (s, 2H), 2,98 - 2,95 (m, 4H), 2,89 - 2,85 (m, 2H), 2,83 - 2,79 (m, 2H).

Exemplo 99

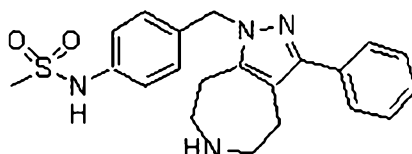


4-(3-Fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*- 1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil)-fenilamina.

Éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-1-(4-nitro-benzil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 98, 70 mg) foi dissolvido em 25 mL de EtOH anidro e tratado com 10% de paládio em carbono (20 mg). A mistura foi submetida a hidrogênio durante 4 horas a 2,11 kg/cm². A mistura foi filtrada através de terra diatomácea. O filtrado foi concentrado e seco por linha de vácuo para proporcionar 55 mg de éster de *terc*-butila de ácido 1-(4-amino-benzil)-3-fenil-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-

triazazuleno-6-carboxílico. A anilina intermediária foi em seguida dissolvida em 1 mL de MeOH e tratada com 5 mL de 1 N de HCl em Et₂O. Após 6 horas, os voláteis foram removidos em vácuo. O semi-sólido amarelo resultante foi purificado por TLC preparativa (9:1 de CH₂Cl₂/2 M de NH₃ em MeOH) para proporcionar 0,007 g do composto do título como um sólido amarelo claro. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₀H₂₂N₄, 318,18; encontrado, *m/z* 319,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,50 - 7,47 (m, 2H), 7,44 - 7,41 (m, 2H), 7,37 - 7,34 (m, 1H), 6,94 - 6,90 (m, 2H), 6,68 - 6,65 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 3,11 - 3,06 (m, 4H), 2,99 - 2,96 (m, 2H), 2,91 - 2,88 (m, 2H).

Exemplo 100

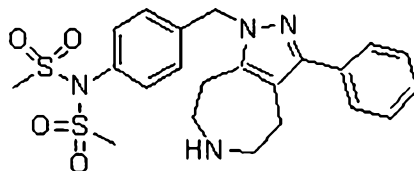


N-[4-(3-Fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-1-ilmetil)-fenil]-metanossulfonamida.

Em uma solução de 0,022 g de éster de *tert*-butila de ácido 1-(4-amino-benzil)-3-fenil-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 99) em DMF (1 mL) foi adicionado 1 equivalente de trietilamina. Depois de 5 minutos, 1 equivalente de cloreto de metanossulfonila foi adicionado e a mistura foi agitada durante a noite. A reação foi extinguida com água e extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ e concentradas. O óleo resultante foi purificado por TLC preparativa (50% de EtOAc/hexanos) para produzir éster de *tert*-butila de ácido 1-(4-metanossulfonilamino-benzil)-3-fenil-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico. Este monomesilato foi em seguida dissolvido em 9:1 de CH₂Cl₂/MeOH (2 mL) e tratado com 3 mL de 1 N de HCl em Et₂O. Após 6 horas, os voláteis foram removidos em vácuo. O óleo resultante foi purificado por TLC preparativa (9:1 de CH₂Cl₂/2 M de NH₃ em MeOH) para proporcionar 0,004 g do composto do título como um sólido branco. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₁H₂₄N₄O₂S, 396,16; encontrado, *m/z* 397,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,50 - 7,47 (m, 2H), 7,42 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,37 - 7,34 (m, 1H), 7,22 - 7,20 (m, 2H), 7,13 - 7,10 (m, 2H),

5,34 (s, 2H), 2,97 - 2,93 (m, 4H), 2,92 (s, 3 H), 2,90 - 2,87 (m, 2H), 2,82 - 2,78 (m, 2H).

Exemplo 101

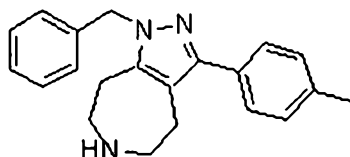


5 *N,N*-[4-(3-Fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*- 1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil)-fenil]-
dimetanossulfonamida.

Éster de *terc*-butila de ácido 1-(4-amino-benzil)-3-fenil-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 99, 0,05 mmol) foi dissolvido em 1 mL de DMF e tratado com 1 equivalente de trietilamina. Depois de 5 minutos, 1,5 equivalente de cloreto de metanossulfonila foi adicionado e a mistura foi agitada durante a noite. A reação foi extinguida com água e extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ e concentradas. O óleo resultante foi purificado por TLC preparativa (50% de EtOAc/hexanos) para fornecer éster de *terc*-butila de ácido 1-(4-dimetanossulfonilamino-benzil)-3-fenil-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico. O intermediário foi em seguida dissolvido em 2 mL de 9:1 de CH₂Cl₂/MeOH e tratado com 3 mL de 1 N de HCl em Et₂O. Após 6 horas os voláteis foram removidos em vácuo. O óleo bruto foi purificado por TLC preparativa (9:1 de CH₂Cl₂/2 M de NH₃ em MeOH) para proporcionar 0,006 g do composto do título como um sólido quase branco.

20 MS (ESI): massa exata calculada para C₂₂H₂₆N₄O₄S₂, 474,14; encontrado, *m/z* 475,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,50 - 7,47 (m, 2H), 7,44 - 7,40 (m, 2H), 7,37 - 7,35 (m, 1H), 7,22 - 7,20 (m, 2H), 7,13 - 7,11 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 2,97 - 2,94 (m, 4H), 2,92 (s, 6 H), 2,89 - 2,87 (m, 2H), 2,82 - 2,80 (m, 2H).

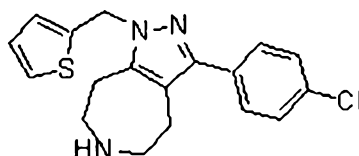
25 Exemplo 102



1-Benzil-3-*p*-tolil-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,2 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 4-oxo-azepano-1-carboxílico (Exemplo 59, Etapa B; 10 mmoles) como no Exemplo 59, Etapas C por E, empregando-se cloreto de 4-metil-benzoíla (11 mmoles) no lugar de cloreto de 4-cloro-benzoíla. MS (E-SI): massa exata calculada para C₂₁H₂₃N₃, 317,19; encontrado, *m/z* 318,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,34 - 7,33 (m, 2H), 7,29 - 7,26 (m, 2H), 7,24 - 7,21 (m, 3 H), 7,10 - 7,09 (m, 2H), 5,40 (s, 2H), 3,33 - 3,27 (m, 4H), 3,11 - 3,09 (m, 2H), 3,00 - 2,98 (m, 2H), 2,30 (s, 3 H).

10 Exemplo 103



3-(4-Cloro-fenil)-1-tiofen-2-ilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

Etapa A. 1-(4-Clorofenil)-2-diazo-etanona. Em uma solução de diazometano (33,2 mmoles) em Et₂O (70 mL) foi adicionada trietilamina (33,2 mmoles). A mistura foi resfriada a 0°C e cloreto de 4-clorobenzoíla (30 mmoles) em Et₂O (30 mL) foi adicionado lentamente. A mistura foi em seguida aquecida em temperatura ambiente e agitada durante 1 hora. Depois da filtração da mistura, o filtrado claro foi concentrado para fornecer o composto desejado bruto (5,4 g).

Etapa B. Éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-

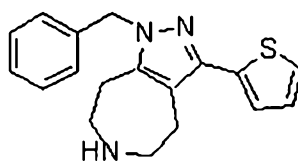
1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico. Em uma mistura a 0°C de éster de *terc*-butila de ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico (20 mmoles) em Et₂O (150 mL) foi adicionada uma solução de BF₃•Et₂O (30 mmoles) em Et₂O (150 mL) seguida por uma solução do produto da Etapa A (21 mmoles) em Et₂O (150 mL). Depois que a adição foi concluída, a mistura foi aquecida a 25°C e agitada durante 1 hora. NaHCO₃ aquoso saturado (200 mL) foi adicionado e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi concentrada e o resíduo resultante foi diluído com MeOH (100 mL). Hidrazina (3 mL) foi adicionada e a mistura foi agitada a 25°C durante 16 horas. Purificação por cromatografia instantânea (EtOAc/CH₂Cl₂) forneceu o composto desejado (1,8 g).

Etapa C. O produto da Etapa B (0,2 mmol) foi misturado com 2-clorometil-tiofeno (0,3 mmol) em DMF (2 mL) e Cs_2CO_3 (0,3 mmol) foi em seguida adicionado. A mistura foi agitada a 25°C durante 16 horas. Depois da concentração e purificação por cromatografia de SiO_2 (EtOAc/hexanos), 3-(4-clorofenil)-1-tiofen-2-ilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno foi obtido.

O intermediário foi tratado com THF (1 mL) em CH_2Cl_2 (10 mL) durante 4 horas. Depois da concentração da mistura de reação, o composto do título foi obtido (0,029 g). A sequência de reação da mesma forma forneceu éster de *tert*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-tiofen-2-ilmetil-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico na etapa de alquilação. MS (ESI): massa exata calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}$, 343,09; encontrado, m/z 344,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,46 - 7,44 (m, 2H), 7,41 - 7,39 (m, 2H), 7,29 (dd, $J = 5,1, 1,1$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 3,5, 1,1$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J = 5,1, 3,5$ Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,36 - 3,34 (m, 2H), 3,30 - 3,28 (m, 2H), 3,24 - 3,18 (m, 2H), 2,99 - 2,97 (m, 2H).

Exemplo 104 a 155 foram preparados empregando-se o procedimento descrito no Exemplo 103 a menos de outra maneira notado.

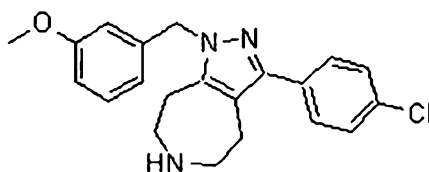
Exemplo 104



1-Benzil-3-tiofen-2-il-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (28 mg) foi preparado a partir de éster de *tert*-butila de ácido 3-tiofen-2-il-4,5,7,8-tetrahidro-1H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico como descrito no Exemplo 103, empregando-se cloreto de tiofeno-2-carbonila (5 mmoles) no lugar de cloreto de 4-clorobenzoila e cloreto de benzila (0,3 mmol) no lugar de 2-clorometil-tiofeno. MS (ESI): massa exata calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{S}$, 309,13; encontrado, m/z 310,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,27 - 7,01 (m, 8H), 5,28 (s, 2H), 3,26 - 3,24 (br m, 2H), 3,18 - 3,16 (br m, 2H), 3,11 - 3,09 (br m, 2H), 2,96 - 2,94 (br m, 2H).

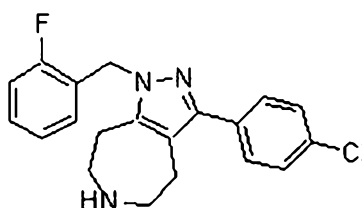
Exemplo 105



3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-metóxi-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,095 g) foi preparado a partir de éster de *tert*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 103, Etapa B; 1 mmol) empregando-se cloreto de 3-metóxi-benzila (1,5 mmol) no lugar de 2-clorometil-tiofeno. MS (E-SI): massa exata calculada para $C_{21}H_{22}ClN_3O$, 367,15; encontrado, m/z 368,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7,60 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,56 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,92 (dd, $J = 8,2$, 2,1 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,80 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 3,79 (s, 3 H), 3,48 - 3,46 (br m, 2H), 3,44 - 3,42 (br m, 2H), 3,33 - 3,31 (br m, 2H), 3,16 - 3,14 (br m, 2H).

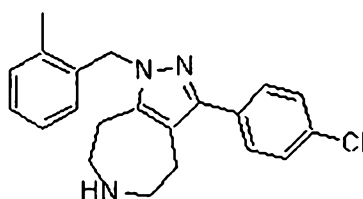
Exemplo 106



3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-flúor-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,042 g) foi preparado a partir de éster de *tert*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 103, Etapa B; 0,2 mmol) empregando-se cloreto de 2-fluorobenzila (0,3 mmol) no lugar de 2-clorometil-tiofeno. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{20}H_{19}ClFN_3$, 355,13; encontrado, m/z 356,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7,55 - 7,48 (br m, 4H), 7,39 - 7,37 (br m, 1H), 7,20 - 7,14 (m, 3 H), 5,54 (s, 2H), 3,48 - 3,46 (br m, 2H), 3,40 - 3,38 (br m, 2H), 3,31 - 3,29 (br m, 2H), 3,13 - 3,11 (br m, 2H).

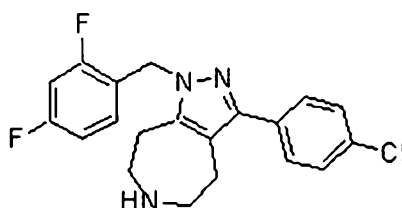
Exemplo 107



3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-metil-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,03 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 103, Etapa B; 0,2 mmol) empregando-se cloreto de 2-metilbenzila (0,3 mmol) no lugar de 2-clorometil-tiofeno. A sequência de reação da mesma forma produziu éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(2-metil-benzil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico na etapa de alquilação. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₁H₂₂ClN₃, 351,15; encontrado, *m/z* 352,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 7,56 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,23 - 7,15 (m, 3 H), 6,58 (d, *J* = 7,5, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,42 - 3,39 (br m, 4H), 3,15 - 3,12 (br m, 4H), 2,40 (s, 3 H).

Exemplo 108

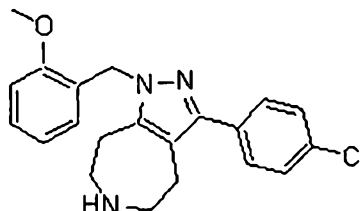


3-(4-Cloro-fenil)-1-(2,4-difluor-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,030g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 103, Etapa B; 0,2 mmol) empregando-se brometo de 2,4-difluorobenzila (0,3 mmol) no lugar de 2-clorometil-tiofeno. A sequência de reação da mesma forma produziu éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(2,4-difluor-benzil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico na etapa de alquilação. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₀H₁₈ClF₂N₃, 373,12; encontrado, *m/z* 374,1 [M+H]⁺. ¹H NMR

(400 MHz, CD₃OD) : 7,52 - 7,49 (br m, 4H), 7,27 - 7,24 (br m, 1H), 7,01 - 6,99 (br m, 2H), 5,52 (s, 2H), 3,51 - 3,49 (br m, 2H), 3,43 - 3,40 (br m, 2H), 3,34 - 3,31 (br m, 2H), 3,11 - 3,09 (br m, 2H).

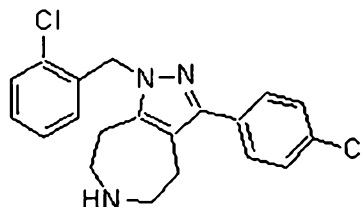
Exemplo 109



- 5 3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-metóxi-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,06 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 103, Etapa B; 0,3 mmol) empregando-se cloreto de 2-metoxibenzila (0,3 mmol) no lugar de 2-clorometil-tiofeno. A sequência de reação da mesma forma produziu éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(2-metóxi-benzil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico na etapa de alquilação. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₁H₂₂ClN₃O, 367,15; encontrado, *m/z* 368,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,45 - 7,43 (m, 2H), 7,30 - 7,27 (m, 2H), 7,18 - 7,17 (m, 1H), 6,80 - 6,77 (m, 2H), 6,61 - 6,59 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,80 (s, 3 H), 2,92 - 2,86 (m, 4H), 2,74 - 2,69 (m, 4H).

Exemplo 110

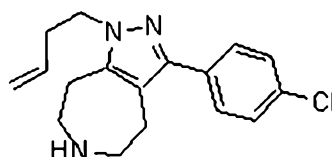


- 20 1-(2-Cloro-benzil)-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,01 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 103, Etapa B; 0,2 mmol) empregando-se

cloreto de 2-clorobenzila (0,3 mmol) no lugar de 2-clorometil-tiofeno. MS (E-SI): massa exata calculada para $C_{17}H_{22}ClN_3O$, 371,10; encontrado, m/z 372,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,43 - 7,41 (m, 2H), 7,32 - 7,30 (m, 2H), 7,32 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,76 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 2,94 - 2,91 (br m, 4H), 2,79 - 7,77 (br m, 2H), 2,73 - 7,71 (br m, 2H).

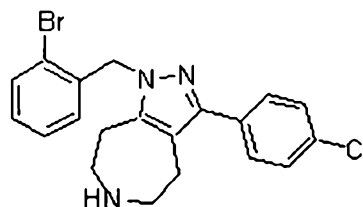
Exemplo 111



1-But-3-enil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,028 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 103, Etapa B; 0,2 mmol) empregando-se cloreto de 1-but-3-enila (0,3 mmol) no lugar de 2-clorometil-tiofeno. MS (E-SI): massa exata calculada para $C_{17}H_{22}ClN_3O$, 301,13; encontrado, m/z 302,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,40 - 7,37 (m, 2H), 7,31 - 7,28 (m, 2H), 6,75 - 6,67 (m, 1H), 5,02 - 5,00 (br m, 2H), 4,07 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,99 - 2,97 (br m, 2H), 2,91 - 2,89 (br m, 2H), 2,80 - 2,78 (br m, 2H), 2,71 - 2,69 (br m, 2H), 2,48 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H).

Exemplo 112

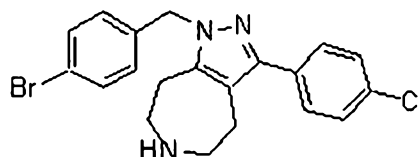


1-(2-Bromo-benzil)-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,035 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 103, Etapa B; 0,2 mmol) empregando-se brometo de 2-bromobenzila (0,3 mmol) no lugar de 2-clorometil-tiofeno. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{20}H_{19}BrClN_3$, 415,05; encontrado, m/z

418,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,69 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,53 - 7,27 (m, 6 H), 6,78 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 3,50 - 3,48 (br m, 4H), 3,19 - 3,17 (br m, 4H).

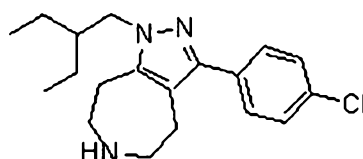
Exemplo 113



- 5 1-(4-Bromo-benzil)-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,032 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 103, Etapa B; 0,3 mmol) empregando-se brometo de 4-bromobenzila (0,3 mmol) no lugar de 2-clorometil-tiofeno. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₀H₁₉BrClN₃, 415,05; encontrado, *m/z* 418,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,48 - 7,40 (m, 6 H), 6,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,28 (s, 2H), 3,32 - 3,30 (br m, 4H), 3,03 - 3,01 (br m, 4H).

Exemplo 114

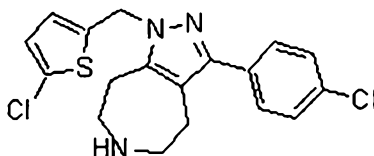


- 15 3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-etil-butil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,010 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 103, Etapa B; 0,2 mmol) empregando-se 1-bromo-2-etil-butano (0,3 mmol) no lugar de 2-clorometil-tiofeno. A sequência de reação da mesma forma produziu éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(2-etil-butil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico na etapa de alquilação. MS (ESI): massa exata calculada para C₁₉H₂₆ClN₃, 331,18; encontrado, *m/z* 332,3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 7,50 - 7,48 (br m, 4H), 4,11 - 4,09 (br m, 2H), 3,71 - 3,69 (br m, 2H), 3,33 - 3,31 (br m, 2H), 3,26 - 3,24 (br m, 2H), 3,06 - 3,04 (br m, 2H), 1,91 - 1,89 (m, 1H),

1,36 - 1,34 (m, 4H), 0,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 6 H).

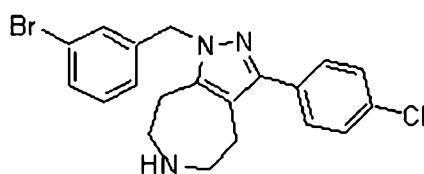
Exemplo 115



3-(4-Cloro-fenil)-1-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

5 O composto do título (0,029 g) foi preparado a partir de éster de *tert*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 103, Etapa B; 0,2 mmol) empregando-se cloreto de 5-cloro-tiofen-2-ilmetila (0,3 mmol) no lugar de 2-clorometil-tiofeno. A seqüência de reação da mesma forma produziu éster de *tert*-butila de ácido
10 do 3-(4-cloro-fenil)-2-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico na etapa de alquilação. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{18}H_{17}Cl_2N_3S$, 377,05; encontrado, m/z 378,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,54 - 7,51 (m, 2H), 7,49 - 7,46 (m, 2H), 3,91 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,45 - 3,44 (m, 2H), 3,38
15 - 3,61 (m, 2H), 3,27 - 3,25 (m, 2H), 3,07 - 3,05 (m, 2H).

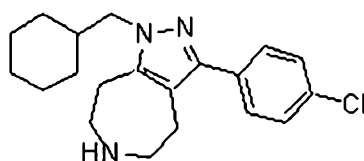
Exemplo 116



1-(3-Bromo-benzil)-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,04 g) foi preparado a partir de éster de *tert*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 103, Etapa B; 0,2 mmol) empregando-se cloreto de 3-bromobenzila (0,3 mmol) no lugar de 2-clorometil-tiofeno. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{20}H_{19}BrClN_3$, 415,05; encontrado, m/z 416,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,50 - 6,86 (m, 8H), 5,36 (s, 2H),
20 3,30 - 3,27 (br m, 4H), 3,06 - 3,04 (m, 4H).
25

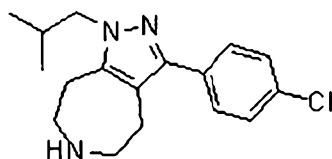
Exemplo 117



3-(4-Cloro-fenil)-1-ciclohexilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,09 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 103, Etapa B; 170 mg) empregando-se brometo de ciclohexilmetila (2 mmoles) no lugar de 2-clorometil-tiofeno. A sequência de reação da mesma forma produziu éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-ciclohexilmetil-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico na etapa de alquilação. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{20}H_{26}ClN_3$, 343,18; encontrado, m/z 344,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,37 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,94 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,44 - 3,40 (br m, 2H), 3,35 - 3,32 (br m, 2H), 3,17 - 3,14 (br m, 2H), 3,01 - 2,99 (br m, 2H), 1,74 - 1,53 (m, 4 H), 1,52 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 1,17 - 1,10 (m, 3 H), 0,94 - 0,90 (m, 2H).

15 Exemplo 118

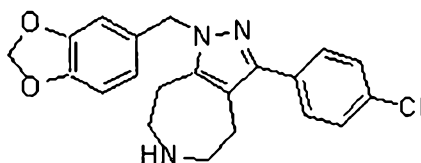


3-(4-Cloro-fenil)-1-isobutil-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,031 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 103, Etapa B; 0,2 mmol) empregando-se brometo de isobutila (0,3 mmol) no lugar de 2-clorometil-tiofeno. A sequência de reação da mesma forma produziu éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-isobutil-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico da etapa de alquilação. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{17}H_{22}ClN_3$, 303,15; encontrado, m/z 304,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,64 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 7,56 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 4,20 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 3,72 - 3,69

(br m, 2H), 3,62 - 3,60 (br m, 2H), 3,44 - 3,42 (br m, 2H), 3,29 - 3,27 (br m, 2H), 2,35 (m, 1H), 1,14 (d, $J = 6,7$ Hz, 6 H).

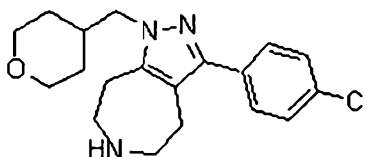
Exemplo 119



1-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,035 g) foi preparado a partir de éster de *tert*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 103, Etapa B; 0,2 mmol) empregando-se cloreto de benzo[1,3]dioxol-5-ilmetila (0,3 mmol) no lugar de 2-clorometiltiofeno. A sequência de reação da mesma forma produziu éster de *tert*-butila de ácido 2-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico na etapa de alquilação. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{21}H_{20}ClN_3O_2$, 381,12; encontrado, m/z 382,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,39 - 7,32 (m, 4H), 6,67 - 6,65 (m, 1H), 6,54 - 6,61 (m, 2H), 5,81 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 2,81 - 2,79 (m, 4H), 2,76 - 2,74 (m, 2H), 2,68 - 2,66 (m, 2H).

Exemplo 120

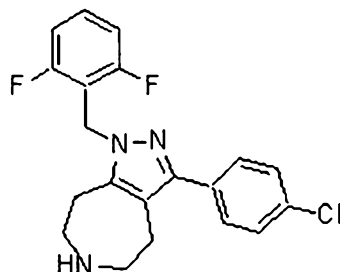


3-(4-Cloro-fenil)-1-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título foi preparado a partir de éster de *tert*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 103, Etapa B; 0,2 mmol) empregando-se éster de tetrahidro-piran-4-ilmetila de ácido tolueno-4-sulfônico (0,3 mmol) no lugar de 2-clorometil-tiofeno. O composto do título foi obtido como uma mistura de 2:1 (25 mg) com 3-(4-cloro-fenil)-2-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-2,4,5,6,7,8-hexahi-

dro - 1,2,6-triaza-azuleno. Dados para a mistura: MS (ESI): massa exata calculada para $C_{19}H_{24}ClN_3O$, 345,16; encontrado, m/z 346,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,47 - 7,23 (m, 4H), 4,10 - 3,78 (m, 4H), 3,37 - 3,14 (m, 8H), 3,06 - 2,67 (m, 2H), 2,02 - 1,93 (m, 1H), 1,42 - 0,97 (m, 4H).

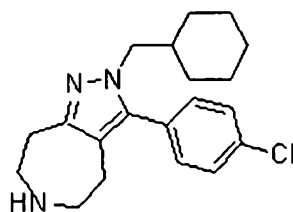
5 Exemplo 121



3-(4-Cloro-fenil)-1-(2,6-difluór-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,07 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 103, Etapa B; 1 mmol) empregando-se cloreto de 2,6-difluorobenzila (1,5 mmol) no lugar de 2-clorometil-tiofeno. A sequência de reação da mesma forma produziu éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(2,6-difluór-benzil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico na etapa de alquilação. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{20}H_{18}ClF_2N_3$, 373,12; encontrado, m/z 374,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,34 - 7,30 (m, 5 H), 6,93 - 6,90 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 3,59 - 3,57 (m, 2H), 3,39 - 3,37 (m, 4H), 2,94 - 2,92 (m, 2H).

Exemplo 122

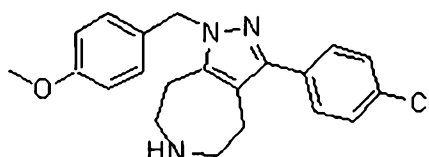


3-(4-Cloro-fenil)-2-ciclohexilmetil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,06 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-ciclohexilmetil-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 117) de acordo com o método

de desproteção no Exemplo 103, Etapa C. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{20}H_{26}ClN_3$, 343,18; encontrado, m/z 344,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,10 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,49 - 3,47 (br m, 2H), 3,37 - 3,35 (br m, 2H), 3,21 - 3,19 (br m, 2H),
5 3,03 - 3,01 (br m, 2H), 1,88 - 1,61 (m, 4 H), 1,52 - 1,49 (m, 2H), 1,17 - 1,10 (m, 3 H), 0,94 - 0,90 (m, 2H).

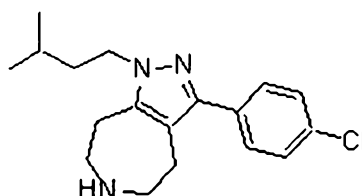
Exemplo 123



3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-metóxi-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

10 O composto do título (0,1 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 103, Etapa B; 1 mmol) empregando-se cloreto de 4-metoxibenzila (1,5 mmol) no lugar de 2-clorometil-tiofeno. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{21}H_{22}ClN_3O$, 367,15; encontrado, m/z
15 368,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : 7,41 - 7,39 (m, 2H), 7,31 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 5,36 (s, 2H), 3,60 (s, 3 H), 3,33 - 3,31 (br m, 2H), 3,21 - 3,19 (br m, 2H), 3,18 - 3,16 (br m, 2H), 2,96 - 2,94 (br m, 2H).

Exemplo 124

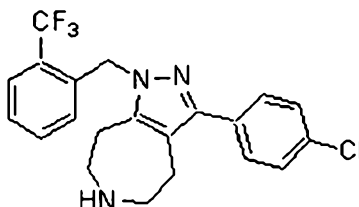


20 3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-metil-butil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,030 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 103, Etapa B; 0,2 mmol) empregando-se 1-bromo-3-metil-butano (0,3 mmol) no lugar de 2-clorometil-tiofeno. MS (ESI):
25 massa exata calculada para $C_{18}H_{24}ClN_3$, 317,17; encontrado, m/z 318,3

[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 7,56 - 7,54 (m, 4H), 4,34 (s, 2H), 3,57 - 3,55 (br m, 2H), 3,44 - 3,42 (br m, 2H), 3,40 - 3,38 (br m, 2H), 3,29 - 3,27 (br m, 2H), 1,79 - 1,77 (br m, 1H), 1,02 (d, *J* = 4,5 Hz, 6 H).

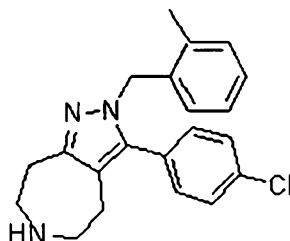
Exemplo 125



- 5 3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-trifluorometil-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,04 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 103, Etapa B; 0,2 mmol) empregando-se brometo de 2-trifluorometilbenzila (0,3 mmol) no lugar de 2-clorometil-tiofeno. A sequência de reação da mesma forma produziu éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(2-trifluorometil-benzil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico na etapa de alquilação. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₁H₁₉ClF₃N₃, 405,12; encontrado, *m/z* 406,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 7,45 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,25 - 7,24 (br m, 3 H), 7,18 - 7,16 (br m, 3 H), 6,46 - 6,44 (br m, 1H), 5,43 - 5,41 (s, 2H), 3,14 - 3,11 (br m, 4H), 2,89 - 2,87 (br m, 4H).

Exemplo 126

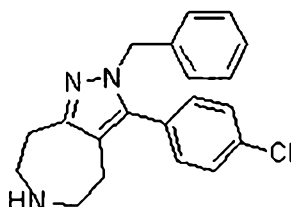


- 20 3-(4-Cloro-fenil)-2-(2-metil-benzil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,020 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(2-metil-benzil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 107) de acordo com o método

de desproteção no Exemplo 103, Etapa C. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{21}H_{22}ClN_3$, 351,15; encontrado, m/z 352,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : 7,47 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,24 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,15 (m, 3 H), 6,60 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,46 - 3,44 (m, 2H), 3,36 - 3,34 (m, 2H), 3,21 - 3,19 (m, 2H), 2,89 - 2,87 (m, 2H), 2,13 (s, 3 H).

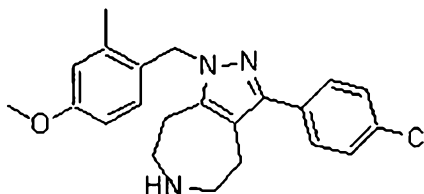
Exemplo 127



2-Benzil-3-(4-cloro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,018 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 2-benzil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 59, Etapa D) de acordo com o método de desproteção no Exemplo 103, Etapa C. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{20}H_{20}ClN_3$, 337,13; encontrado, m/z 338,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,30 - 7,28 (m, 2H), 7,20 - 7,15 (m, 3 H), 7,03 - 7,01 (m, 2H), 6,91 - 6,89 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 3,03 - 3,01 (m, 2H), 2,94 - 2,90 (m, 4H), 2,51 - 2,49 (m, 2H).

Exemplo 128

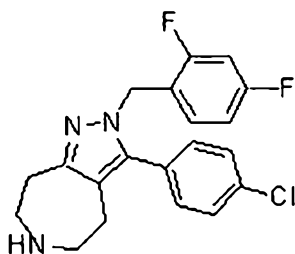


3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-metóxi-2-metil-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

Em uma solução de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 103, Etapa B; 0,4 mmol) em tolueno (3 mL) foi adicionado cloreto de 4-metóxi-2-metil-benzila (0,9 mmol) e cianometileno-tri-*n*-butilfosforano (1 mmol). A mistura foi aquecida a 110°C durante 16 horas. Depois da concentração e purificação (SiO_2 , EtOAc/hexanos), éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-

1-(4-metóxi-2-metil-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico foi obtido (54 mg). O outro regioisômero, éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(4-metóxi-2-metil-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico, da mesma forma foi obtido (86 mg). Éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-metóxi-2-metil-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (20 mg) foi tratado com THF (1 mL) em CH₂Cl₂ (10 mL) durante 4 horas. Depois de concentração da mistura de reação, o composto do título foi obtido (0,02 g). MS (ESI): massa exata calculada para C₂₂H₂₄ClN₃O, 381,16; encontrado, *m/z* 382,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,39 - 7,37 (m, 2H), 7,34 - 7,32 (m, 2H), 6,68 - 6,66 (br m, 1H), 6,54 - 6,52 (br m, 1H), 6,37 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 2,81 - 2,79 (m, 4H), 2,71 - 2,69 (m, 4H).

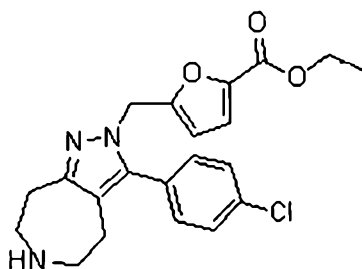
Exemplo 129



3-(4-Cloro-fenil)-2-(2,4-difluór-benzil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,016 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(2,4-difluór-benzil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 108; 0,2 mmol) de acordo com o método de desproteção no Exemplo 103, Etapa C. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₀H₁₈ClF₂N₃, 373,12; encontrado, *m/z* 374,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 7,54 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,96 - 6,88 (m, 3 H), 5,27 (s, 2H), 3,46 - 3,44 (br m, 2H), 3,34 - 3,32 (br m, 2H), 3,23 - 3,21 (br m, 2H), 2,86 - 2,84 (br m, 2H).

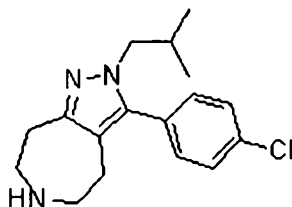
Exemplo 130



Éster de etila de ácido 5-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H- 1,2,6-triaza-azulen-2-ilmetil]-furan-2-carboxílico.

O composto do título (0,008 g) foi preparado a partir de éster de *tert*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 103, Etapa B; 0,2 mmol) empregando-se éster de etila de ácido 5-cloro-furan-2-carboxílico (0,3 mmol) no lugar de 2-clorometil-tiofeno. A seqüência de reação da mesma forma forneceu éster de *tert*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-1-(5-etoxicarbonil-furan-2-ilmetil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico na etapa de alquilação. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{21}H_{22}ClN_3O_3$, 399,13; encontrado, m/z 400,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,00 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 6,21 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,21 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,21 - 3,19 (m, 2H), 3,11 - 3,09 (m, 2H), 2,96 - 2,94 (m, 2H), 2,61 - 2,59 (m, 2H), 1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H).

Exemplo 131

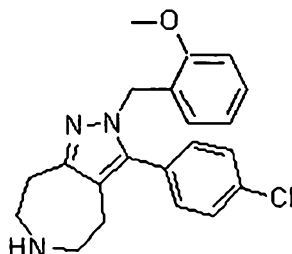


3-(4-Cloro-fenil)-2-isobutil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,010 g) foi preparado a partir de éster de *tert*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-isobutil-4,5,7,8-tetrahidro-2H- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 118, Etapa C) de acordo com o método de desproteção do Exemplo 103, Etapa C. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{17}H_{22}ClN_3$, 303,15; encontrado, m/z 304,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400

MHz, CD₃OD) : 7,58 - 7,56 (m, 2H), 7,37 - 7,34 (m, 2H), 3,81 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,42 - 3,40 (m, 2H), 3,34 - 3,30 (m, 2H), 3,18 - 3,15 (m, 2H), 2,81 - 2,78 (m, 2H), 2,02 - 2,00 (m, 1H), 0,74 (d, $J = 6,7$ Hz, 6 H).

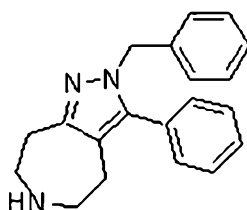
Exemplo 132



- 5 3-(4-Cloro-fenil)-2-(2-metóxi-benzil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,040 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(2-metóxi-benzil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 109) de acordo com o método de desproteção no Exemplo 103, Etapa C. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₁H₂₂ClN₃O₃, 399,13; encontrado, m/z 368,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,26 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 7,12 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 6,80 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 2,99 - 2,97 (m, 2H), 2,89 - 2,87 (m, 4H), 2,49 - 2,47 (m, 2H).

Exemplo 133

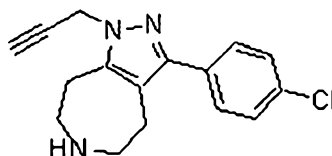


2-Benzil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

Em uma solução de éster de *terc*-butila de ácido 2-benzil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (0,1 mmol) (Exemplo 59, Etapa D) em THF (25 mL) foi adicionado hidreto de alumínio de lítio (100 mg). A mistura foi aquecida em refluxo durante 4 horas. Água (1 mL) foi adicionada, a mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado. Depois da purificação (SiO₂, EtOAc/hexanos), éster de *terc*-butila de ácido 2-

benzil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico foi obtido. O intermediário foi diluído com CH_2Cl_2 (5 mL) e THF (1 mL) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura de reação foi concentrada para obter o composto do título (0,018 g). MS (ESI): massa exata calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3$, 303,17; encontrado, m/z 304,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : 7,38 - 7,35 (m, 3 H), 7,19 - 7,18 (m, 3 H), 7,12 - 7,10 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,35 - 3,21 (br m, 6 H), 3,34 - 3,30 (br m, 2H), 2,81 - 2,79 (br m, 2H).

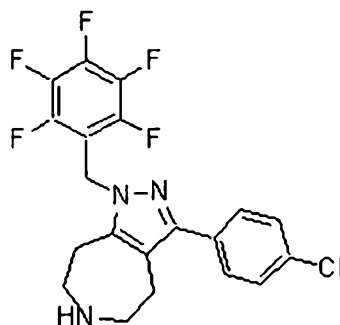
Exemplo 134



10 3-(4-Cloro-fenil)-1-prop-2-inil-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,014 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 103, Etapa B; 0,2 mmol) empregando-se cloreto de 2-propinila (0,3 mmol) no lugar de 2-clorometil-tiofeno. MS (ESI): massa exata calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}_3$, 285,10; encontrado, m/z 286,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,38 - 7,32 (m, 4H), 7,13 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 5,48 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,93 - 2,91 (m, 4H), 2,84 - 2,81 (m, 2H), 2,68 - 2,65 (m, 2H).

Exemplo 135

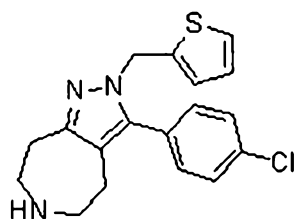


20 3-(4-Cloro-fenil)-1-pentafluorofenilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,02 g) foi preparado a partir de éster de

tert-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 103, Etapa B; 0,2 mmol) empregando-se cloreto de pentafluorofenilmetila (0,3 mmol) no lugar de 2-clorometil-tiofeno. A seqüência de reação da mesma forma produziu éster de *tert*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-pentafluorofenilmetil-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico na etapa de alquilação. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₀H₁₅ClF₅N₃, 427,09; encontrado, *m/z* 428,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,30 (br s, 4H), 5,34 (s, 2H), 3,01 (br s, 4H), 2,90 - 2,88 (m, 2H), 2,71 - 2,69 (m, 2H).

10 Exemplo 136

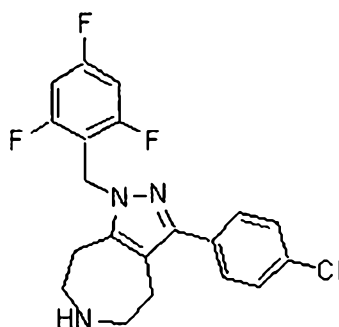


3-(4-Cloro-fenil)-2-tiofen-2-ilmetil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,010 g) foi preparado a partir de éster de *tert*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-tiofen-2-ilmetil-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico de acordo com o método no Exemplo 103.

15 MS (ESI): massa exata calculada para C₁₈H₁₈ClN₃S, 343,09; encontrado, *m/z* 344,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,60 - 7,58 (m, 2H), 7,38 - 7,35 (m, 2H), 7,32 (dd, *J* = 5,1, 1,1 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J* = 3,5, 1,1 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,47 - 3,45 (m, 2H), 3,37 - 3,35 (m, 2H), 3,23 - 3,21 (m, 2H), 2,85 - 2,83 (m, 2H).

20 Exemplo 137

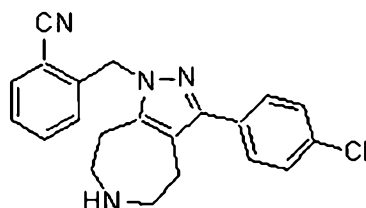


3-(4-Cloro-fenil)-1-(2,4,6-trifluór-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-

azuleno.

O composto do título (0,027 g) foi preparado a partir de éster de *tert*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 103, Etapa B; 0,2 mmol) empregando-se cloreto de 2,4,6-trifluorobenzila (0,3 mmol) no lugar de 2-clorometil-tiofeno. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₀H₁₇ClF₃N₃, 391,11; encontrado, *m/z* 392,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,30 - 7,26 (m, 4H), 6,80 - 6,78 (br m, 2H), 5,25 (s, 2H), 2,94 - 2,92 (m, 4H), 2,82 - 2,80 (m, 2H), 2,66 - 2,62 (m, 2H).

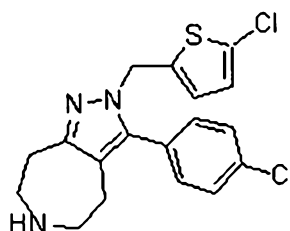
10 Exemplo 138



2-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*- 1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]-benzonitrila.

O composto do título (0,032 g) foi preparado a partir de éster de *tert*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 103, Etapa B; 0,2 mmol) empregando-se 2-cloro-benzonitrila (0,3 mmol) no lugar de 2-clorometil-tiofeno. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₁H₁₉ClN₄, 362,13; encontrado, *m/z* 363,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 7,81 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,68 - 7,66 (br m, 1H), 7,54 - 7,51 (m, 3 H), 7,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 3,51 - 3,49 (br m, 2H), 3,43 - 3,41 (br m, 2H), 3,31 - 3,29 (br m, 2H), 3,13 - 3,11 (br m, 2H).

Exemplo 139

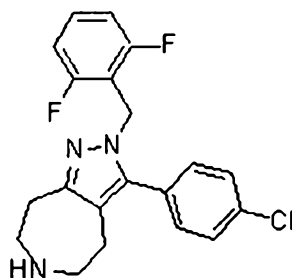


3-(4-Cloro-fenil)-2-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-

triazazuleno.

O composto do título (0,009 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triazazuleno-6-carboxílico (Exemplo 115) de acordo com o método de desproteção no Exemplo 103, Etapa C. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{18}H_{17}Cl_2N_3S$, 377,05; encontrado, m/z 378,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,47 - 7,44 (m, 2H), 7,22 - 7,20 (m, 2H), 6,65 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,32 - 3,30 (m, 2H), 3,21 - 3,19 (m, 2H), 3,07 - 3,05 (m, 2H), 2,70 - 2,68 (m, 2H).

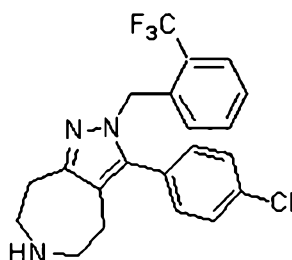
10 Exemplo 140



3-(4-Cloro-fenil)-2-(2,6-difluór-benzil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triazazuleno.

O composto do título (0,036 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(2,6-difluór-benzil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triazazuleno-6-carboxílico (Exemplo 121, Etapa C) de acordo com o método de desproteção no Exemplo 103, Etapa C. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{20}H_{18}ClF_2N_3$, 373,12; encontrado, m/z 374,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,44 - 7,42 (m, 2H), 7,27 - 7,23 (m, 3 H), 6,79 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 3,27 - 3,25 (m, 2H), 3,21 - 3,18 (m, 2H), 3,02 - 3,00 (m, 2H), 2,69 - 2,67 (m, 2H).

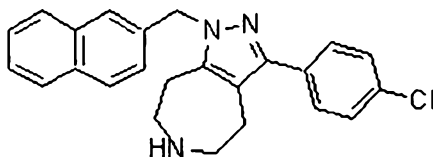
Exemplo 141



3-(4-Cloro-fenil)-2-(2-trifluorometil-benzil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,021 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(2-trifluorometil-benzil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 125) de acordo com o método de desproteção no Exemplo 103, Etapa C. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{21}H_{19}ClF_3N_3$, 405,12; encontrado, m/z 406,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : 7,69 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,59 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 3 H), 7,27 (d, $J = 8,1$, 2H), 6,83 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,51 - 3,49 (br m, 2H), 3,42 - 3,40 (br m, 2H), 3,31 - 3,29 (br m, 2H), 2,94 - 2,92 (br m, 2H).

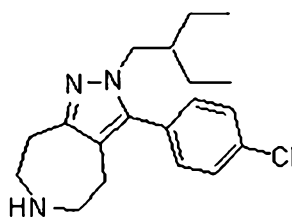
Exemplo 142



3-(4-Cloro-fenil)-1-naftalen-2-ilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,043 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 103, Etapa B; 0,2 mmol) empregando-se cloreto de naftalen-2-ilmetila (0,3 mmol) no lugar de 2-clorometil-tiofeno. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{24}H_{22}ClN_3$, 387,15; encontrado, m/z 388,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,74 - 7,69 (m, 3 H), 7,45 - 7,38 (m, 5 H), 7,34 - 7,32 (m, 1H), 7,18 - 7,16 (m, 2H), 5,43 (s, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,99 - 2,97 (m, 2H), 2,87 - 2,85 (m, 4H).

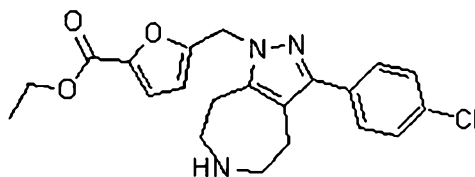
Exemplo 143



3-(4-Cloro-fenil)-2-(2-etil-butil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,012 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(2-etil-butil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 114) de acordo com o método de desproteção no Exemplo 103, Etapa C. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{19}H_{26}ClN_3$, 331,18; encontrado, m/z 332,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : 7,50 - 7,25 (br m, 4H), 3,76 - 3,74 (m, 2H), 3,33 - 3,31 (br m, 2H), 3,22 - 3,20 (br m, 2H), 3,09 - 3,07 (br m, 2H), 2,73 - 2,71 (br m, 2H), 1,56 - 1,54 (m, 1H), 1,16 - 1,14 (m, 4H), 0,82 - 0,55 (m, 6 H).

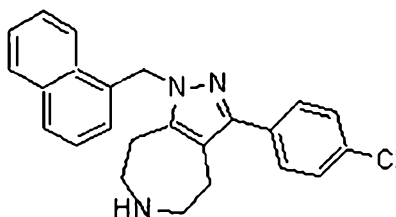
Exemplo 144



- 10 Éster de etila de ácido 5-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*- 1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]-furan-2-carboxílico.

O composto do título (0,017 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-1-(5-etoxicarbonil-furan-2-ilmetil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 130) de acordo com o método de desproteção no Exemplo 103, Etapa C. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{21}H_{22}ClN_3O_3$, 399,13; encontrado, m/z 400,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,37 - 7,32 (m, 4H), 7,06 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,21 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,26 - 3,24 (m, 2H), 3,19 - 3,17 (m, 2H), 3,13 - 3,11 (m, 2H), 2,86 - 2,84 (m, 2H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 2H).

Exemplo 145



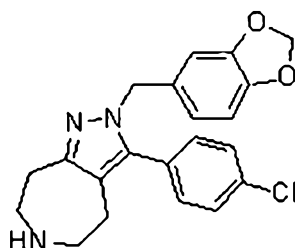
3-(4-Cloro-fenil)-1-naftalen-1-ilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,015 g) foi preparado a partir de éster de

tert-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 103, Etapa B; 0,2 mmol) empregando-se cloreto de 1-naftalen-metila (0,3 mmol) no lugar de 2-clorometil-tiofeno. A seqüência de reação da mesma forma forneceu éster de *tert*-butila de ácido

5 3-(4-cloro-fenil)-2-naftalen-1-ilmetil-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico na etapa de alquilação. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{24}H_{22}ClN_3$, 387,15; encontrado, m/z 388,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,79 - 7,18 (m, 11H), 5,74 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,21 - 3,19 (br m, 2H), 3,10 - 3,08 (br m, 2H), 2,92 - 2,90 (br m, 2H), 2,84 - 2,82 (br m, 2H).

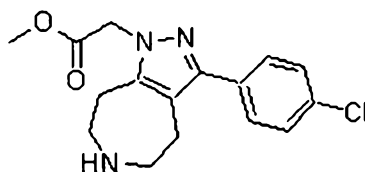
Exemplo 146



2-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-3-(4-cloro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,021 g) foi preparado a partir de éster de *tert*-butila de ácido 2-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 119) de acordo com o método de desproteção no Exemplo 103, Etapa C. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{21}H_{20}ClN_3O_2$, 381,12; encontrado, m/z 382,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,37 - 7,34 (m, 2H), 7,11 - 7,10 (m, 2H), 6,57 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,31 - 6,29 (m, 2H), 5,79 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,55 - 3,40 (m, 1H), 2,82 - 2,80 (m, 5 H), 2,42 - 2,41 (m, 2H).

Exemplo 147

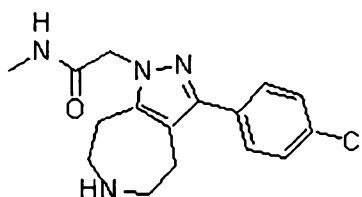


Éster de metila de ácido [3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*- 1,2,6-triaza-azulen-1-il]-acético.

O composto do título (0,09 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 103, Etapa B; 1 mmol) empregando-se éster de metila ácido 2-bromoacético (1,5 mmol) no lugar de 2-clorometil-tiofeno.

- 5 MS (ESI): massa exata calculada para $C_{16}H_{18}ClN_3O_2$, 319,11; encontrado, m/z 320,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,31 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,26 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,56 (s, 3 H), 3,27 - 3,25 (br m, 2H), 3,19 - 3,17 (br m, 2H), 3,04 - 3,03 (br m, 2H), 2,90 - 2,88 (br m, 2H).

Exemplo 148

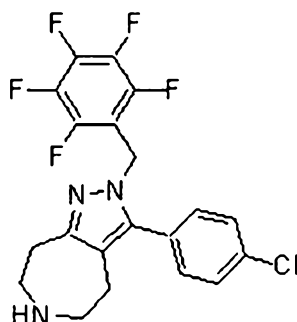


- 10 2-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*- 1,2,6-triaza-azulen-1-il]-*N*-metil-acetamida.

- Em uma solução de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-1-metilcarbamoilmetil-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (44 mg) (Exemplo 147) em THF (0,5 mL) foi adicionado 8% de NaOH aquoso (0,3 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas e em seguida foi acidificada com 1 N de HCl (0,5 mL). A mistura foi extraída com CH_2Cl_2 (2x2 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, seca em Na_2SO_4 e concentrada. O resíduo foi diluído com CH_3CN (0,5 mL) e tratado com DCC (26 mg) e HOBT (18 mg).
- 15 Depois de 2 horas em temperatura ambiente, uma solução de cloridrato de metilamina (70 mg) em H_2O (0,3 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. A concentração da mistura de reação e purificação do resíduo por cromatografia de SiO_2 (EtOAc/hexanos) produziu éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-1-metilcarbamoilmetil-
- 20 4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico. O intermediário foi tratado com THF (1 mL) em CH_2Cl_2 (10 mL) durante 4 horas e a solução foi concentrada para obter o composto do título (0,015 g). MS (ESI): massa exata calculada para $C_{16}H_{19}ClN_4O$, 318,12; encontrado, m/z 319,1 $[M+H]^+$. ^1H

NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,41 - 7,32 (m, 4H), 5,94 (br s, 1H), 4,70 (s, 2H), 2,98 - 2,90 (m, 4H), 2,77 - 2,71 (m, 7 H).

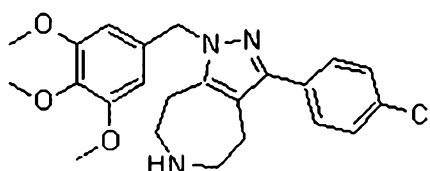
Exemplo 149



3-(4-Cloro-fenil)-2-pentafluorofenilmetil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-
5 azuleno.

O composto do título (0,016 g) foi preparado a partir de éster de *tert*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-pentafluorofenilmetil-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 135) de acordo com o método de desproteção no Exemplo 103, Etapa C. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₀H₁₅ClF₅N₃, 427,09; encontrado, *m/z* 428,1 [M+H]⁺, ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,45 - 7,43 (m, 2H), 7,26 - 7,23 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 2,91 - 2,89 (m, 2H), 2,83 - 2,81 (m, 2H), 2,79 - 2,77 (m, 2H), 2,46 - 2,44(m, 2H).

Exemplo 150

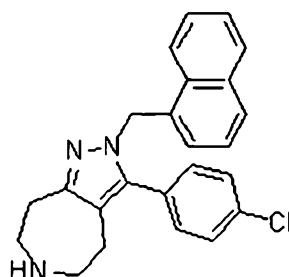


3-(4-Cloro-fenil)-1-(3,4,5-trimetóxi-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-
15 azuleno.

O composto do título (0,006 g) foi preparado a partir de éster de *tert*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 103, Etapa B; 0,2 mmol) empregando-se
20 cloreto de 3,4,5-trimetoxibenzila (0,3 mmol) no lugar de 2-clorometil-tiofeno. A seqüência de reação da mesma forma produziu éster de *tert*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(3,4,5-trimetóxi-benzil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-

triazazuleno-6-carboxílico na etapa de alquilação. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{23}H_{26}ClN_3O_3$, 427,17; encontrado, m/z 428,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,51 - 7,49 (m, 2H), 7,46 - 7,44 (m, 2H), 6,44 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 3,78 (s, 6 H), 3,74 (s, 3 H), 2,95 - 2,89 (m, 6 H), 2,81 - 2,79 (m, 2H).

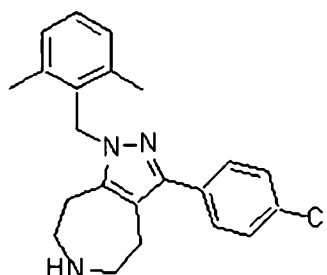
Exemplo 151



3-(4-Cloro-fenil)-2-naftalen-1-ilmetil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,015 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-naftalen-1-ilmetil-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 145) de acordo com o método de desproteção no Exemplo 103, Etapa C. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{24}H_{22}ClN_3$, 387,15; encontrado, m/z 388,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,78 - 7,75 (m, 2H), 7,67 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,41 - 7,39 (m, 2H), 7,00 (td, $J = 8,0, 1,0$ Hz, 1H), 7,21 - 7,19 (m, 2H), 7,02 - 7,01 (m, 2H), 6,69 - 6,67 (dd, $J = 7,1, 1,0$ Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 3,31 - 3,29 (m, 2H), 2,90 - 2,88 (m, 4H), 2,49 - 2,47 (m, 2H).

Exemplo 152

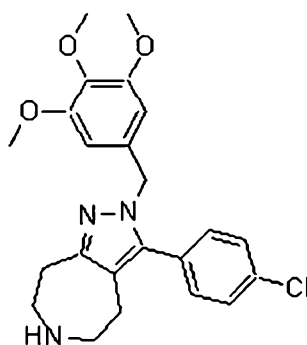


3-(4-Cloro-fenil)-1-(2,6-dimetil-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,018 g) foi preparado a partir de éster de

5 *tert*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-
 azuleno-6-carboxílico (Exemplo 103, passo B; 0,2 mmol) empregando-se
 cloreto de 2,6-dimetilbenzila (0,3 mmol) no lugar de 2-clorometil-tiofeno. MS
 (ESI): massa exata calculada para $C_{22}H_{24}ClN_3$, 365,17; encontrado, m/z
 366,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,48 - 7,45 (m, 4H), 7,17 - 7,15
 (br m, 1H), 7,11 - 7,09 (m, 2H), 5,51 (s, 2H), 3,43 - 3,41 (br m, 2H), 3,39 -
 3,37 (br m, 2H), 3,31 - 3,29 (br m, 2H), 3,10 - 3,08 (br m, 2H), 2,31 (s, 3 H).

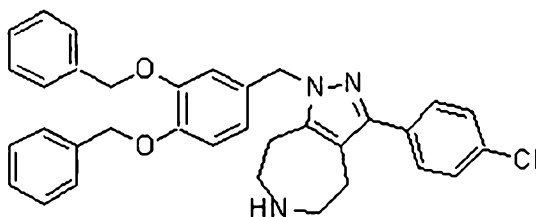
Exemplo 153



10 3-(4-Cloro-fenil)-2-(3,4,5-trimetóxi-benzil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-
 azuleno.

O composto do título (25 mg) foi preparado a partir de éster de
tert-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(3,4,5-trimetóxi-benzil)-4,5,7,8-
 tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 150) de acordo
 com o método de desproteção no Exemplo 103, Etapa C. MS (ESI): massa
 15 exata calculada para $C_{23}H_{26}ClN_3O_3$, 427,17; encontrado, m/z 428,1 $[M+H]^+$.
 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,39 - 7,36 (m, 2H), 7,13 - 7,11 (m, 2H), 6,07
 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 3,59 (s, 9H), 2,90 - 2,70 (m, 6 H), 2,46 - 2,44 (m, 2H).

Exemplo 154

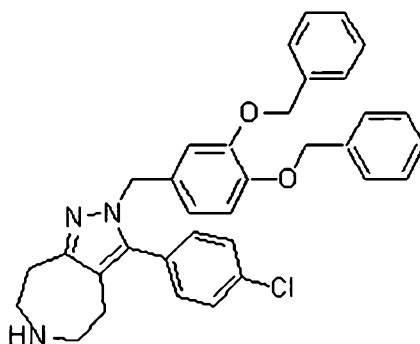


20 1-(3,4-Bis-benzilóxi-benzil)-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-
 triaza-azuleno.

O composto do título (22 mg) foi preparado a partir de éster de

tert-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 103, Etapa B; 0,2 mmol) empregando-se cloreto de 3,4-bis(benzilóxi)benzila (0,3 mmol) no lugar de 2-clorometiltiofeno. A seqüência de reação da mesma forma forneceu éster de *tert*-butila de ácido 2-(3,4-bis-benzilóxi-benzil)-3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico na etapa de alquilação. MS (ESI): massa exata calculada para C₃₄H₃₂ClN₃O₂, 549,22; encontrado, *m/z* 550,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,36 - 7,16 (m, 14H), 6,86 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,56 (dd, *J* = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 2,78 - 2,76 (m, 2H), 2,73 - 2,71 (m, 2H), 2,65 (m, 4H).

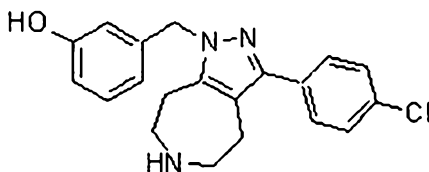
Exemplo 155



2-(3,4-Bis-benzilóxi-benzil)-3-(4-cloro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (20 mg) foi preparado a partir de éster de *tert*-butila de ácido 2-(3,4-bis-benzilóxi-benzil)-3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 154) de acordo com o método de desproteção no Exemplo 103, Etapa C. MS (ESI): massa exata calculada para C₃₄H₃₂ClN₃O₂, 549,22; encontrado, *m/z* 550,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,43 - 7,30 (m, 12H), 7,07 - 7,05 (m, 2H), 6,89 - 6,87 (m, 1H), 6,47 - 6,46 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 2,99 - 2,97 (m, 2H), 2,93 - 2,91 (m, 2H), 2,88 - 2,86 (m, 2H), 2,52 - 2,50 (m, 2H).

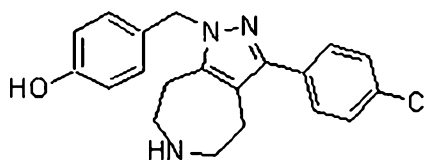
Exemplo 156



3-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H- 1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]-fenol.

Uma solução de 3-(4-cloro-fenil)-1-(3-metóxi-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno (Exemplo 105, 0,1 mmol) em CH_2Cl_2 (5 mL) foi resfriada a 0°C e 1 M de BBr_3 em CH_2Cl_2 (0,5 mL) foi adicionado. A mistura foi permitida aquecer a 25°C . Depois de 2 horas, NaHCO_3 aquoso saturado (5 mL) foi adicionado. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (2x5 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 e concentradas. A purificação por cromatografia instantânea (2 M de NH_3 em $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) forneceu o composto do título (10 mg). MS (ESI): massa exata calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}$, 353,13; encontrado, m/z 354,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,40 - 7,38 (m, 2H), 7,35 - 7,32 (m, 2H), 7,03 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,57 (dd, $J = 8,1, 2,0$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,39 - 6,37 (br m, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,81 - 2,78 (br m, 4H), 2,74 - 2,72 (br m, 2H), 2,70 - 2,68 (br m, 2H).

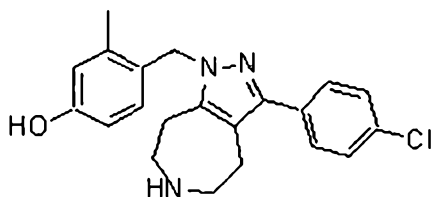
Exemplo 157



4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H- 1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]-fenol.

O composto do título (10 mg) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido (4-cloro-fenil)-1-(4-metóxi-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 123, 0,1 mmol) como no Exemplo 156. MS (ESI): massa exata calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}$, 353,13; encontrado, m/z 354,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,39 - 7,37 (m, 2H), 7,34 - 7,31 (m, 2H), 6,89 - 6,86 (m, 2H), 6,64 - 6,61 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 2,77 - 2,75 (br m, 6 H), 2,67 - 2,65 (br m, 2H).

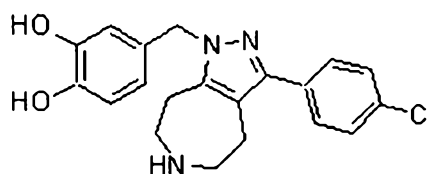
Exemplo 158



4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]-3-metil-fenol.

O composto do título (8 mg) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido (4-cloro-fenil)-1-(4-metóxi-2-metil-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 128, 34 mg) como no Exemplo 156. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{21}H_{22}ClN_3O$, 367,15; encontrado, m/z 368,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,39 - 7,37 (m, 2H), 7,33 - 7,32 (m, 2H), 6,54 - 6,52 (br m, 1H), 6,41 - 6,39 (br m, 1H), 6,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 2,83 - 2,78 (m, 4H), 2,71 - 2,67 (m, 2H).

Exemplo 159

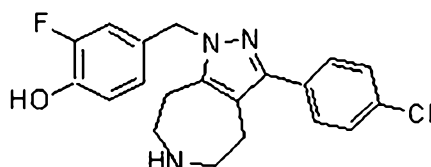


4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]-benzeno-1,2-diol.

Uma solução de éster de *terc*-butila de ácido 1-(3,4-bis-benzilóxi-benzil)-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno-carboxílico (Exemplo 154, 0,1 mmol) em CH_2Cl_2 (5 mL) foi resfriada a $0^\circ C$ e 1 M de BBr_3 em CH_2Cl_2 (0,5 mL) foi adicionado. A mistura foi permitida aquecer em temperatura ambiente e foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. O precipitado que foi formado foi coletado por filtração, lavado com água e seco sob vácuo para fornecer o composto do título (25 mg). MS (ESI): massa exata calculada para $C_{20}H_{20}ClN_3O_2$, 369,12; encontrado, m/z 370,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,44 - 7,42 (m, 4H), 7,39 - 7,37 (m, 2H), 6,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H),

5,18 (s, 2H), 3,29 - 3,25 (m, 4H), 3,06 - 3,04 (m, 2H), 2,97 - 2,95 (m, 2H).

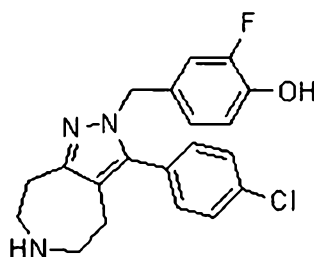
Exemplo 160



4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H- 1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]-2-flúor-fenol.

- 5 BBr₃ (0,13 mL) foi adicionado lentamente a uma solução a 0°C de 0,022 g de 3-(4-cloro-fenil)-1-(3-flúor-4-metóxi-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno (Exemplo 96) em CH₂Cl₂ (20 mL). Depois de 1 hora, a mistura foi aquecida em temperatura ambiente e agitada durante 18 horas. A reação foi em seguida resfriada outra vez a 0°C e extinguida
- 10 pela adição de 5 mL de NaHCO₃ aquoso saturado. A camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ metanólico (2x). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ e concentradas. O óleo bruto foi purificado por TLC preparativa (9:1 de CH₂Cl₂/2 M de NH₃ em MeOH) para proporcionar o composto do título (0,016 g) como um sólido castanho. MS (ESI): massa exata
- 15 calculada para C₂₀H₁₉ClFN₃O, 371,12; encontrado, *m/z* 372,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 7,50 - 7,42 (m, 4H), 6,86 - 6,79 (m, 3 H), 5,26 (s, 2H), 3,31 - 3,26 (m, 2H), 2,96 - 2,95 (m, 4H), 2,90 - 2,87 (m, 2H), 2,81 - 2,79 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) : 154,2, 151,8, 149,6, 146,1, 146,0, 143,8, 134,8, 133,4, 131,1, 130,3, 130,2, 129,7, 124,0, 119,1, 115,6, 115,4,
- 20 53,1, 50,4, 29,0, 27,5.

Exemplo 161

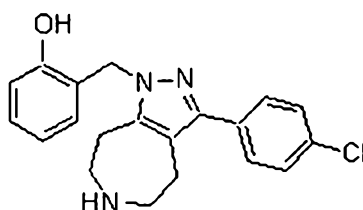


4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H- 1,2,6-triaza-azulen-2-ilmetil]-2-flúor-fenol.

3-(4-Cloro-fenil)-2-(3-flúor-4-metóxi-benzil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro

- 1,2,6-triaza-azuleno (Exemplo 97, 0,12 g) foi desmetilado como no Exemplo 160 para proporcionar o composto do título (0,027 g) como um sólido quase branco. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{20}H_{19}ClFN_3O$, 371,12; encontrado, m/z 372,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7,48 - 7,44 (m, 2H), 7,21 - 7,18 (m, 2H), 6,75 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,61 - 6,58 (m, 1H), 6,53 - 6,50 (m 1H), 5,04 (s, 2H), 3,31 - 3,30 (m, 2H), 3,01 - 2,99 (m, 2H), 2,94 - 2,88 (m, 4H), 2,55 - 2,52 (m, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD): 154,2, 153,7, 152,3, 146,5, 146,4, 142,4, 136,6, 133,1, 130,6, 130,5, 130,1, 124,5, 120,7, 119,2, 116,0, 115,9, 53,4, 51,2, 32,6, 28,0.

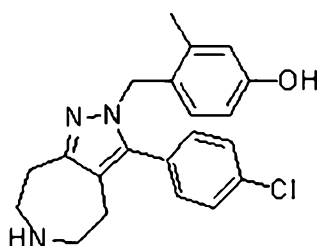
10 Exemplo 162



2-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H- 1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]-fenol.

O composto do título (13 mg) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-1-(2-metóxi-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 109, 0,1 mmol) como no Exemplo 156. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{20}H_{20}ClN_3O$, 353,13; encontrado, m/z 354,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,37 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 7,19 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,62 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,91 - 2,80 (br m, 6 H), 2,68 - 2,66 (m, 2H).

20 Exemplo 163

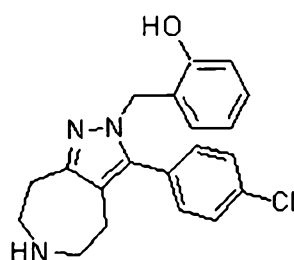


4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H- 1,2,6-triaza-azulen-2-ilmetil]-3-metil-fenol.

O composto do título (14 mg) foi preparado a partir de éster de

tert-butila de ácido (4-cloro-fenil)-2-(4-metóxi-2-metil-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 128, 42 mg) como no Exemplo 156. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{21}H_{22}ClN_3O$, 367,15; encontrado, m/z 368,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7,33 - 7,30 (m, 2H), 7,07 - 7,06 (m, 2H), 6,43 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,36 (dd, $J = 8,4, 2,3$ Hz, 1H), 6,30 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 2,89 - 2,86 (m, 2H), 2,82 - 2,77 (m, 4H), 2,44 (m, 2H), 1,89 (s, 3 H).

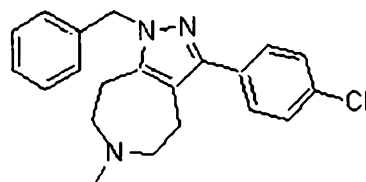
Exemplo 164



2-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahydro-4H- 1,2,6-triaza-azuleno-2-ilmetil]-fenol.

O composto do título (8 mg) foi preparado a partir de éster de *tert*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(2-metóxi-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 132, 30 mg) como no Exemplo 156. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{20}H_{20}ClN_3O$, 353,13; encontrado, m/z 354,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,62 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 7,36 - 7,34 (m, 3 H), 7,13 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,82 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,11 - 3,00 (br m, 6 H), 2,60 - 2,58 (m, 2H).

Exemplo 165



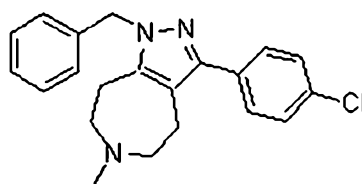
1-Benzil-3-(4-cloro-fenil)-6-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

Em uma solução de 1-benzil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro- 1,2,6-triaza-azuleno (Exemplo 59, Etapa E; 0,1 mmol) em 1,2-dicloroetano (5 mL) foi adicionado ácido acético (0,2 mmol), formaldeído (37% de solução de água, 0,037 mL) e $NaBH(OAc)_3$ (0,2 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 horas. A mistura foi diluída

com CH_2Cl_2 e lavada com NaHCO_3 aquoso saturado (2x). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. A cromatografia em SiO_2 (2 M de NH_3 em $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) proporcionou 0,015 g do composto do título. MS (ESI): massa exata calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_3$, 351,15; encontrado, m/z 352,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7,45 - 7,42 (m, 2H), 7,32 - 7,29 (m, 2H), 7,26 - 7,19 (m, 3 H), 7,03 - 7,01 (br m, 2H), 5,27 (s, 2H), 2,75 - 2,68 (m, 4H), 2,64 - 2,58 (m, 4H), 2,36 (s, 3 H).

Os Exemplos 166 a 169 foram sintetizados empregando-se o procedimento descrito no Exemplo 165 a menos de outra maneira notado.

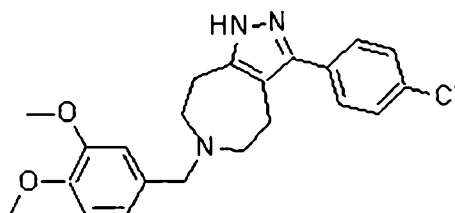
Exemplo 166



1-Benzil-3-(4-cloro-fenil)-6-etil-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (18 mg) foi preparado empregando-se acetaldéido (0,2 mmol) no lugar de formaldeído. MS (ESI): massa exata calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_3$, 365,17; encontrado, m/z 366,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7,45 - 7,43 (m, 2H), 7,31 - 7,29 (m, 2H), 7,26 - 7,19 (m, 3 H), 7,03 - 7,01 (br m, 2H), 5,26 (s, 2H), 2,74 - 2,71 (m, 10H), 1,01 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H).

Exemplo 167

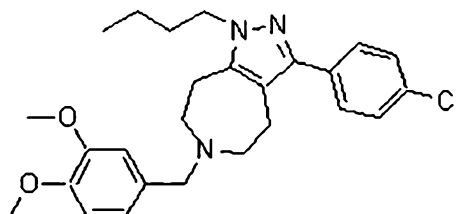


3-(4-Cloro-fenil)-6-(3,4-dimetóxi-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno.

Em uma solução de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 59, Etapa C; 0,1 mmol) em CH_2Cl_2 (5 mL) foi adicionado THF (1 mL). A mistura foi agi-

tada em temperatura ambiente durante 16 horas. Depois da concentração, o intermediário 3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno foi obtido. O intermediário (0,1 mmol) foi convertido ao composto do título (16 mg) de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 165 empregando-se 3,4-dimetóxi-benzaldeído (0,2 mmol) no lugar de formaldeído. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{22}H_{24}ClN_3O_2$, 397,16; encontrado, m/z 398,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,38 - 7,35 (br m, 4H), 7,91 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,82 - 6,80 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 6,76 - 6,74 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,83 - 3,80 (s, 6 H), 2,84 - 2,82 (m, 4H), 2,71 - 2,69 (m, 4H).

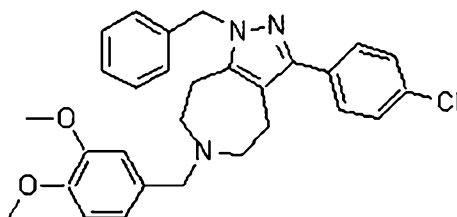
10 Exemplo 168



1-Butil-3-(4-cloro-fenil)-6-(3,4-dimetóxi-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (8 mg) foi preparado a partir de 1-butil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno (Exemplo 67, 14 mg) empregando-se 3,4-dimetóxi-benzaldeído (0,2 mmol) no lugar de formaldeído. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{26}H_{32}ClN_3O_2$, 453,22; encontrado, m/z 454,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,91 - 6,90 (br m, 1H), 6,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,98 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,82 (d, J = 7,0 Hz, 6 H), 3,66 (s, 2H), 2,78 - 2,72 (br m, 8H), 1,67 (m, 2H), 1,27 (m, 2H), 0,86 (t, J = 7,3 Hz, 6 H).

Exemplo 169

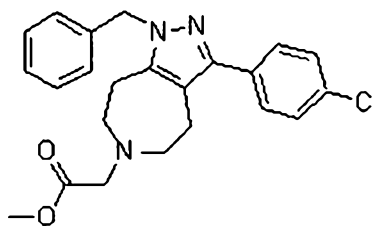


1-Benzil-3-(4-cloro-fenil)-6-(3,4-dimetóxi-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-

triazazuleno.

O composto do título foi preparado (12 mg) a partir de 1-benzil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triazazuleno (Exemplo 59, Etapa E; 0,1 mmol) empregando-se 3,4-dimetóxi-benzaldeído (0,2 mmol) no lugar de formaldeído. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{29}H_{30}ClN_3O_2$, 487,20; encontrado, m/z 488,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,44 - 7,43 (m, 2H), 7,30 - 7,29 (m, 2H), 7,25 - 7,22 (m, 2H), 7,20 - 7,18 (m, 1H), 7,03 - 7,02 (m, 2H), 6,86 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,76 - 6,71 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 3,79 (s, 6 H), 3,63 (s, 2H), 2,72 (s, 4H), 2,68 - 2,66 (m, 4H).

10 Exemplo 170

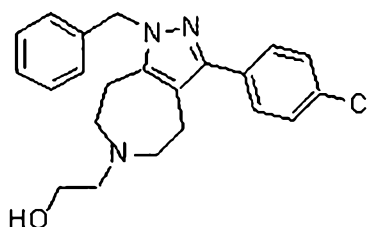


Éster de metila ácido [1-benzil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H- 1,2,6-triazazuleno-6-il]-acético.

Em uma solução de 1-benzil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triazazuleno (Exemplo 59, Etapa E; 1 mmol) em acetona (3 mL) foi adicionado Na_2CO_3 (2 mmoles) e éster de metila de bromoacético (2 mmoles). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Depois da concentração e purificação (SiO_2 , 2 M de NH_3 em $MeOH/CH_2Cl_2$), o composto do título foi obtido (60 mg). MS (ESI): massa exata calculada para $C_{23}H_{24}ClN_3O_2$, 409,16; encontrado, m/z 410,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,44 - 7,42 (m, 2H), 7,31 - 7,29 (m, 2H), 7,25 - 7,23 (br m, 2H), 7,20 - 7,18 (br m, 1H), 7,02 - 6,99 (br m, 2H), 5,26 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,81 - 2,79 (br m, 4H), 2,75 - 2,73 (br m, 2H), 2,70 - 2,68 (br m, 2H).

20

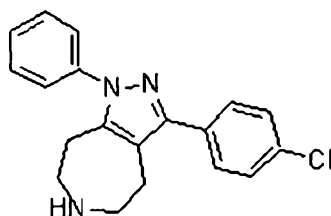
Exemplo 171



2-[1-Benzil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H- 1,2,6-triaza-azulen-6-il]-
etanol.

Em uma solução de éster de metila ácido [1-benzil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H- 1,2,6-triaza-azulen-6-il]-acético (Exemplo 170, 16
5 mg) em THF (1 mL) foi adicionado hidreto de alumínio de lítio (100 mg). A
mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. A reação foi
extinguida pela adição de H₂O (0,1 mL). A concentração e purificação (SiO₂,
2 M de NH₃ em MeOH/CH₂Cl₂) forneceu o composto do título (5 mg). MS
(ESI): massa exata calculada para C₂₂H₂₄ClN₃O, 381,16; encontrado, *m/z*
10 382,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,50 - 7,20 (m, 7 H), 7,04 (d, *J* =
7,2 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,07 - 3,04 (m, 2H), 2,89 - 2,77 (m, 10 H).

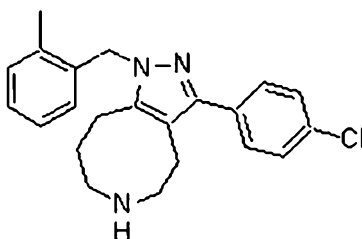
Exemplo 172



3-(4-Cloro-fenil)-1-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

Uma solução de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-
15 4,5,7,8-tetrahidro-1H- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 59, Etapa
C; 0,3 mmol) em CH₂Cl₂ (5 mL) foi tratada com ácido fenilborônico (0,6
mmol), piridina (0,6 mmol) e acetato de cobre(II) (4,5 mmoles). A mistura foi
agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. Depois da concentração
e purificação (SiO₂, EtOAc/hexanos), éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-
20 fenil)-1-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico foi ob-
tido. Este intermediário foi em seguida diluído com CH₂Cl₂ (10 mL) e THF (1
mL) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4
horas. A mistura foi concentrada e o resíduo foi purificado (SiO₂, 2 M de NH₃
em MeOH/CH₂Cl₂) para fornecer o composto do título (40 mg). MS (ESI):
25 massa exata calculada para C₁₉H₁₈ClN₃, 323,12; encontrado, *m/z* 324,1
[M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,46 - 7,40 (m, 4H), 7,36 - 7,32 (m, 5 H),
3,09 - 3,07 (br m, 4H), 3,00 - 2,98 (br m, 2H), 3,92 - 2,90 (br m, 2H).

Exemplo 173



3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-metil-benzil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H- 1,2,6-triaza-ciclopentacicloocteno.

Etapa A. Éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,7,8,9-hexahidro -

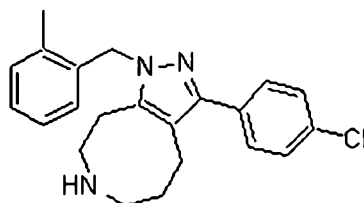
5 1,2,6-triaza-ciclopentacicloocteno-6-carboxílico. Em uma solução a 0°C de éster de *terc*-butila de ácido 4-oxo-azepano-1-carboxílico (Exemplo 59, Etapa B; 0,915 g) em Et₂O (30 mL) foi adicionado BF₃•Et₂O (0,733 mL) seguido por uma solução de 1-(4-clorofenil)-2-diazo-etanona (Exemplo 103, Etapa A; 4,5 mmoles) em Et₂O (30 mL). A mistura foi aquecida a 25°C e agitada durante 1 hora. NaHCO₃ aquoso saturado (40 mL) foi adicionado e a camada orgânica foi separada e concentrada. O resíduo resultante foi diluído com MeOH (50 mL) e tratado com hidrazina (1,5 mL). A mistura de reação foi agitada a 25°C durante 16 horas. A concentração e purificação por cromatografia instantânea (SiO₂, EtOAc/CH₂Cl₂) forneceu o éster desejado.

15 Etapa B. Éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-1-(2-metil-benzil)-1,4,5,7,8,9-hexahidro - 1,2,6-triaza-ciclopentacicloocteno-6-carboxílico. Uma solução do produto da Etapa A (0,2 mmol) em DMF (2 mL) foi tratado com cloreto de 2-metilbenzila (0,3 mmol) seguido por Cs₂CO₃ (0,3 mmol). A mistura foi agitada a 25°C durante 16 horas. A concentração e purificação por cromatografia (SiO₂, EtOAc/hexanos) forneceu o intermediário designado.

25 Etapa C. Uma solução do produto da Etapa B em MeOH (20 mL) foi tratado com HCl (2 M em Et₂O, 1 mL) durante 16 horas. Depois da concentração e purificação por cromatografia (SiO₂, 2 M de NH₃ em MeOH/CH₂Cl₂), o composto do título foi obtido (24 mg). A sequência de reação da mesma forma produziu 3-(4-cloro-fenil)-1-(2-metil-benzil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H- 1,2,7-triaza-ciclopentacicloocteno (20 mg). MS (ESI): massa exata calculada para C₂₂H₂₄ClN₃, 365,17; encontrado, *m/z* 366,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz,

CD₃OD) : 7,51 - 7,50 (m, 2H), 7,42 - 7,40 (m, 2H), 7,14 - 7,05 (m, 3 H), 6,58 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,25 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,13 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,01 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,89 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,30 (s, 3 H), 1,78 - 1,76 (m, 2H).

5 Exemplo 174

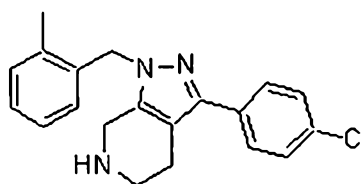


3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-metil-benzil)-4,5,6,7,8,9-hexahidro-1H-1,2,7-triaza-ciclopentacicloocteno.

O composto do título (20 mg) foi obtido como no Exemplo 173.

MS (ESI): massa exata calculada para C₂₂H₂₄ClN₃, 365,17; encontrado, m/z 366,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,48 - 7,46 (m, 2H), 7,39 - 7,36 (m, 2H), 7,14 - 7,05 (m, 3 H), 6,55 - 6,54 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,02 - 3,00 (m, 2H), 2,98 - 2,96 (m, 4H), 2,80 - 2,78 (m, 2H), 2,30 - 2,28 (s, 3 H), 1,99 - 1,97 (m, 2H).

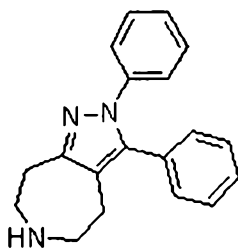
Exemplo 175



15 3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-metil-benzil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazol[3,4-c]piridina.

O composto do título (22 mg) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-oxo-pirrolidina-1-carboxílico (0,858 g) e 1-(4-clorofenil)-2-diazo-etanona (Exemplo 103, Etapa A; 5,79 mmoles) como no Exemplo 173. MS (ESI): massa exata calculada para C₁₇H₂₂ClN₃O, 337,13; encontrado, m/z 338,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,62 - 7,60 (m, 2H), 7,36 - 7,34 (m, 2H), 7,14 - 7,06 (m, 3 H), 6,76 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,38 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,10 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,25 (s, 3 H).

Exemplo 176



2,3-Difenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

Etapa A. Éster de *terc*-butila de ácido 3-oxo-2-fenil-2,3,4,5,7,8-hexahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico.

5 Exemplo 59, Etapa A em 80 mL de EtOH foi adicionado 1,2 mL de fenilidrazina. A solução resultante foi aquecida em refluxo durante 3 dias e em seguida foi resfriada em temperatura ambiente e o solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi cromatografado em SiO₂ (0 a 80% de EtOAc/hexanos) para proporcionar 3,13 g do composto desejado. MS (ESI): massa exata calculada para C₁₈H₂₃N₃O₃, 329,17; encontrado, *m/z* 330,2 [M+H]⁺.

Etapa B. Éster de *terc*-butila de ácido 2-fenil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico.

15 Em uma solução agitada do composto anterior (1,79 g) em 35 mL de CH₂Cl₂ foi adicionado 3,0 mL de *i*-Pr₂NEt e 3,05 g de *N*-feniltrifluorometanossulfonimida. A mistura foi aquecida em refluxo durante 24 horas e em seguida foi concentrada em vácuo. A cromatografia em SiO₂ (0 a 75% de EtOAc/hexanos) proporcionou 1,88 g do composto desejado. MS (ESI): massa exata calculada para C₁₉H₂₂F₃N₃O₅S, 461,12; encontrado, *m/z* 407,1 [M+H]⁺.

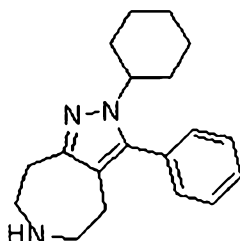
Etapa C. Éster de *terc*-butila de ácido 2,3-difenil-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico.

20 Em uma solução do composto anterior (0,28 g) em 5 mL de 1,4-dioxano foi adicionado 0,29 g de K₃PO₄, 104,3 mg de ácido fenilborônico e 43,0 mg de PdCl₂dppf. A mistura foi aquecida a 80°C durante 3 horas. Mais ácido fenilborônico (0,10 g) e PdCl₂dppf (26 mg) foram adicionados e a temperatura foi aumentada para 100°C. Depois de um adicional de 12 horas, a mistura foi derramada em água (100 mL) e extraída com CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram filtradas através de terra diatomácea e o filtrado foi concentrado em vácuo. A cromato-

grafia em SiO₂ (0 a 20% de EtOAc/hexanos) proporcionou 158,8 mg do composto desejado. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₄H₂₇N₃O₂, 389,21; encontrado, *m/z* 390,2 [M+H]⁺.

Etapa D. Em uma solução agitada do composto anterior (158,8 mg) em 5 mL de EtOH foram adicionados 2 mL de 1,0 M de HCl em Et₂O. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 12 horas e concentrada em vácuo para produzir 75,6 mg do composto do título. MS (ESI): massa exata calculada para C₁₉H₁₉N₃, 289,16; encontrado, *m/z* 290,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,41 - 7,38 (m, 3 H), 7,36 - 7,32 (m, 3 H), 7,23 - 7,18 (m, 4H), 3,49 - 3,45 (m, 2H), 3,38 - 3,34 (m, 2H), 3,26 - 3,23 (m, 2H), 2,96 - 2,93 (m, 2H).

Exemplo 177



2-Ciclohexila-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

Etapa A. Cloridrato de ciclohexila-hidrazina. Em uma solução de cicloexanona (1,25 mL) em hexano (8 mL) foi adicionado 1,59 g de carbazato de *terc*-butila. A mistura foi aquecida em refluxo durante 10 minutos e em seguida permitida resfriar em temperatura ambiente. O precipitado branco que foi formado foi removido por filtração e lavado com hexanos frios. O sólido branco foi em seguida tratado com BH₃ (1,0 M em THF, 12 mL). Depois de agitar em temperatura ambiente durante 20 minutos, a mistura foi tratada com 16 mL de 6 N de HCl. A mistura foi aquecida a 110°C durante 20 minutos e em seguida foi concentrado em vácuo. O resíduo foi tratado com 30 mL de THF. O composto do título (1,82 g), um sólido branco, foi coletado desta mistura por filtração. MS (ESI): massa exata calculada para C₆H₁₄N₂, 114,12; encontrado, *m/z* 115,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 3,05 - 2,99 (m, 1H), 2,11 - 2,09 (m, 2H), 1,88 - 1,86 (m, 2H), 1,72 - 1,69 (m, 1H), 1,37 - 1,19 (m, 5 H).

Etapa B. Éster de *tert*-butila de ácido 2-ciclohexila-3-

trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-

carboxílico. O composto desejado foi feito como nas Etapas A e B do Exemplo 176, com cloridrato de cicloexilidrazina da Etapa A no lugar de fenilidrazina. O sal de hidrazina foi neutralizado com resina Dowex[®] 550 antes do uso.

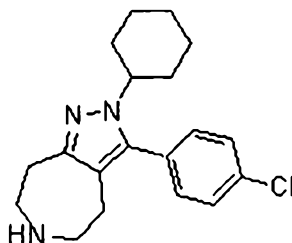
Etapa C. Éster de *tert*-butila de ácido 2-ciclohexila-3-fenil-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico.

Em uma solução de 126 mg do composto da Etapa A em 3 mL de 1,4-dioxano foram adicionados 229 mg de K₃PO₄, 131 mg de ácido fenilborônico e 7,5 mg de dppf. PdCl₂dppf (22 mg) foi em seguida adicionado e a mistura foi aquecida em refluxo durante a noite. A mistura foi concentrada em vácuo e o resíduo foi dissolvido em tolueno.

A solução foi filtrada através de terra diatomácea e o filtrado foi concentrado para proporcionar 202 mg de um óleo. A cromatografia em SiO₂ (5 a 25% de EtOAc/hexanos) forneceu 98,7 mg do composto desejado. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₄H₃₃N₃O₂, 395,26; encontrado, *m/z* 396,2 [M+H]⁺.

Etapa D. O composto anterior (98,7 mg) foi convertido ao composto do título (71,0 mg) como no Exemplo 43, Etapa E e o produto bruto foi cromatografado em SiO₂ (2 a 8% de 2 M de NH₃ em MeOH/EtOAc). MS (ESI): massa exata calculada para C₁₉H₂₅N₃, 295,20; encontrado, *m/z* 296,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,59 - 7,49 (m, 3 H), 7,35 - 7,29 (m, 2H), 3,97 - 3,88 (m, 1H), 3,44 - 3,38 (m, 2H), 3,34 - 3,27 (m, 2H), 3,20 - 3,14 (m, 2H), 2,81 - 2,73 (m, 2H), 1,99 - 1,76 (m, 6 H), 1,65 (br s, 1H), 1,28 - 1,17 (m, 3 H).

Exemplo 178

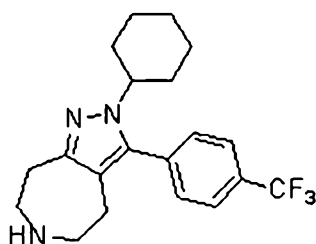


3-(4-Cloro-fenil)-2-ciclohexila-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (48 mg) foi preparado como no Exemplo 177, Etapas C e D, empregando-se 129 mg de éster de *tert*-butila de ácido

- 2-ciclohexila-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2H- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 177, Etapa B) e 173 mg de ácido 4-clorofenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{19}H_{24}ClN_3$, 329,17; encontrado, m/z 330,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,60 - 7,53 (m, 2H), 7,36 - 7,27 (m, 2H), 3,94 - 3,83 (m, 1H), 3,43 - 3,36 (m, 2H), 3,34 - 3,26 (m, 2H), 3,2 - 3,12 (m, 2H), 2,80 - 2,72 (m, 2H), 1,98 - 1,76 (m, 6 H), 1,67 (br s, 1H), 1,32 - 1,17 (m, 3 H).

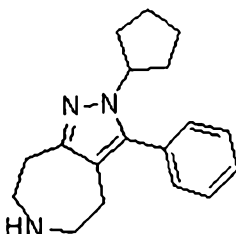
Exemplo 179



- 2-Ciclohexila-3-(4-trifluorometil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

- O composto do título (68 mg) foi preparado como no Exemplo 177, Etapas C e D, empregando-se 130 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-ciclohexila-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2H- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 177, Etapa B) e 132 mg de ácido 4-trifluorometilfenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{20}H_{24}F_3N_3$, 363,19; encontrado, m/z 364,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,90 - 7,84 (m, 2H), 7,57 - 7,50 (m, 2H), 4,64 (br s, 2H), 3,94 - 3,85 (m, 1H), 3,33 - 3,05 (m, 4H), 2,93 - 2,72 (m, 2H), 2,00 - 1,76 (m, 6 H), 1,67 (br s, 1H), 1,38 - 1,17 (m, 3 H).

- Exemplo 180



2-Ciclopentil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro- 1,2,6-triaza-azuleno.

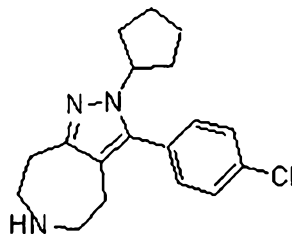
Etapa A. Éster de *terc*-butila de ácido 2-ciclopentil-3-

trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2H- 1,2,6-triaza-azuleno-6-
carboxílico. O triflato desejado foi preparado como na Etapas A e B do E-

xemplo 176, empregando-se cloridrato de ciclopentilidrazina (feito de acordo
com o procedimento do Exemplo 177, Etapa A empregando-se ciclopenta-
5 nona no lugar de cicloexanona) no lugar de fenilidrazina, *t*-butanol no lugar
de EtOH, com a adição de 3 equiv. de trietilamina.

Etapa B. O composto do título (52 mg) foi preparado a partir do produto da
Etapa A (101 mg) de acordo com o procedimento do Exemplo 177, Etapas C
e D, empregando-se 109 mg de ácido fenilborônico. MS (ESI): massa exata
10 calculada para $C_{18}H_{23}N_3$, 281,19; encontrado, m/z 282,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR
(500 MHz, $CDCl_3$): 7,58 - 7,48 (m, 3 H), 7,36 - 7,30 (m, 2H), 4,50 (m, 1H),
3,44 - 3,38 (m, 2H), 3,34 - 3,27 (m, 2H), 3,22 - 3,16 (m, 2H), 2,81 - 2,75 (m,
2H), 2,06 - 1,84 (m, 6 H), 1,65 - 1,54 (m, 2H).

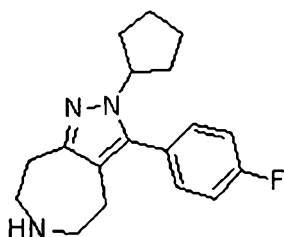
Exemplo 181



15 3-(4-Cloro-fenil)-2-ciclopentil-2,4,5,6,7,8-hexahidro- 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (74 mg) foi preparado como no Exemplo
177, Etapas C e D, empregando-se 215 mg de éster de *terc*-butila de ácido
2-ciclopentil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2H- 1,2,6-triaza-
azuleno-6-carboxílico (Exemplo 180, Etapa A) e 296 mg ácido de 4-
20 clorofenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{18}H_{22}ClN_3$,
315,15; encontrado, m/z 316,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,59 -
7,53 (m, 2H), 7,36 - 7,30 (m, 2H), 4,48 (m, 1H), 3,44 - 3,37 (m, 2H), 3,34 -
3,27 (m, 2H), 3,22 - 3,15 (m, 2H), 2,81 - 2,74 (m, 2H), 2,06 - 1,84 (m, 6 H),
1,65-1,55 (m, 2H).

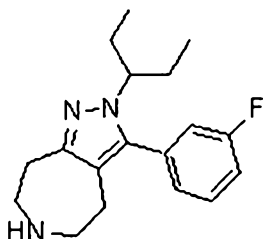
Exemplo 182



2-Ciclopentil-3-(4-flúor-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (113 mg) foi preparado como no Exemplo 177, Etapas C e D, empregando-se 200 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-ciclopentil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 180, Etapa A) e 185 mg de ácido 4-fluorofenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{18}H_{22}FN_3$, 299,18; encontrado, m/z 300,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,45 - 7,39 (m, 2H), 7,35 - 7,29 (m, 2H), 4,53 (m, 1H), 3,48 - 3,42 (m, 2H), 3,36 - 3,28 (m, 2H), 3,28 - 3,23 (m, 2H), 2,84 - 2,78 (m, 2H), 2,08 - 1,85 (m, 6 H), 1,67 - 1,56 (m, 2H).

Exemplo 183



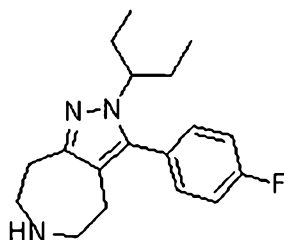
2-(1-Etil-propil)-3-(3-flúor-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro -1,2,6-triaza-azuleno.

Etapa A. Éster de *terc*-butila de ácido 2-(1-etil-propil)-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico. O triflato desejado foi preparado como na Etapas A e B do Exemplo 176, empregando-se cloridrato de (1-etil-propil)-hidrazina (feito a partir de 3-pentanona como descrito no Exemplo 177, Etapa A) no lugar de fenilhidrazina. A hidrazina foi neutralizada com NaH em DMF antes do uso.

Etapa B. O composto do título (82 mg) foi preparado como no Exemplo 177, Etapas C e D, empregando-se 150 mg do triflato da Etapa A e 138 mg de ácido 3-fluorofenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para

- $C_{18}H_{24}FN_3$, 301,20; encontrado, m/z 302,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,31 - 7,25 (m, 1H), 7,16 - 7,12 (m, 1H), 7,10 - 7,05 (m, 1H), 3,85 - 3,77 (m, 1H), 3,45 - 3,40 (m, 2H), 3,35 - 3,29 (m, 2H), 3,23 - 3,18 (m, 2H), 2,82 - 2,76 (m, 2H), 1,97 - 1,80 (m, 2H), 1,79 - 1,70 (m, 2H),
5 0,71 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H).

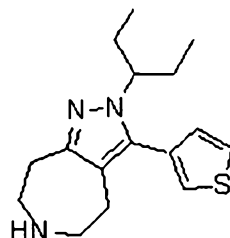
Exemplo 184



2-(1-Etil-propil)-3-(4-flúor-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

- O composto do título (93 mg) foi preparado como no Exemplo 177, Etapas C e D, empregando-se 150 mg de éster de *terc*-butila de ácido
10 2-(1-etil-propil)-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 183, Etapa A) e 138 mg de ácido 3-fluorofenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{18}H_{24}FN_3$, 301,20; encontrado, m/z 302,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,44 - 7,30 (m, 4H), 3,92 - 3,85 (m, 1H), 3,51 - 3,43 (m, 2H), 3,38 - 3,33 (m, 2H),
15 3,30 - 3,24 (m, 2H), 2,86 - 2,78 (m, 2H), 1,98 - 1,85 (m, 2H), 1,84 - 1,73 (m, 2H), 0,73 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H).

Exemplo 185

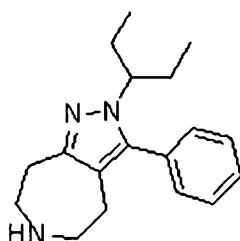


2-(1-Etil-propil)-3-tiofen-3-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno.

- 20 O composto do título (95 mg) foi preparado como no Exemplo 177, Etapas C e D, empregando-se 150 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-(1-etil-propil)-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 183, Etapa A) e 126 mg de ácido 3-

- tiofenoborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{16}H_{23}N_3S$, 289,16; encontrado, m/z 290,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,68 - 7,64 (m, 1H), 7,52 - 7,48 (m, 1H), 7,12 - 7,07 (m, 1H), 3,93 - 3,86 (m, 1H), 3,44 - 3,39 (m, 2H), 3,34 - 3,28 (m, 2H), 3,22 - 3,17 (m, 2H), 2,85 - 2,79 (m, 2H), 1,95 - 1,84 (m, 2H), 1,79 - 1,69 (m, 2H), 0,71 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H).

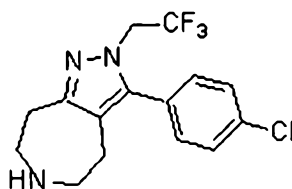
Exemplo 186



2-(1-Etil-propil)-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

- O composto do título (40 mg) foi preparado como no Exemplo 177, Etapas C e D, empregando-se 150 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-(1-etil-propil)-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2H- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 183, Etapa A) e 120 mg de ácido fenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{18}H_{25}N_3$, 283,20; encontrado, m/z 284,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,48 - 7,38 (m, 3 H), 7,24 - 7,19 (m, 2H), 3,77 - 3,70 (m, 1H), 3,36 - 3,31 (m, 2H), 3,24 - 3,19 (m, 2H), 3,14 - 3,09 (m, 2H), 2,71 - 2,65 (m, 2H), 1,85 - 1,75 (m, 2H), 1,68 - 1,58 (m, 2H), 0,61 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H).

Exemplo 187

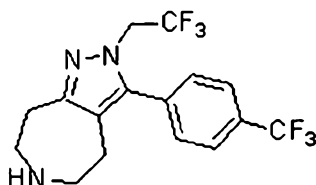


- 3-(4-Cloro-fenil)-2-(2,2,2-trifluor-etil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.
- 20 Etapa A. Éster de *terc*-butila de ácido 2-(2,2,2-trifluor-etil)-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2H- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico. O triflato desejado foi preparado como na Etapas A e B do Exemplo 176, empregando-se 2,2,2-trifluoroetilidrazina no lugar de fenilidrazi-

na.

Etapas B. O composto do título (40 mg) foi preparado como no Exemplo 177, Etapas C e D, empregando-se 304 mg do triflato da Etapa A e 407 mg de ácido 4-clorofenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{15}H_{15}ClF_3N_3$, 329,09; encontrado, m/z 330,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,62 - 7,52 (m, 2H), 7,40 - 7,29 (m, 2H), 4,70 (q, $J = 8,6$ Hz, 2H), 3,44 - 3,37 (m, 2H), 3,36 - 3,25 (m, 2H), 3,22 - 3,13 (m, 2H), 2,83 - 2,73 (m, 2H).

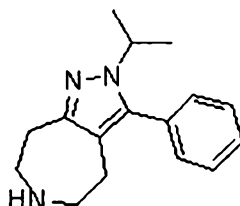
Exemplo 188



2-(2,2,2-Trifluor-etil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (128 mg) foi preparado como no Exemplo 177, Etapas C e D, empregando-se 288 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-(2,2,2-trifluor-etil)-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 187, Etapa A) e 468 mg de ácido 4-trifluorometilfenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{16}H_{15}F_6N_3$, 363,12; encontrado, m/z 364,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,93 - 7,83 (m, 2H), 7,62 - 7,54 (m, 2H), 4,75 (q, $J = 8,6$ Hz, 2H), 3,47 - 3,39 (m, 2H), 3,38 - 3,27 (m, 2H), 3,24 - 3,15 (m, 2H), 2,87 - 2,76 (m, 2H).

Exemplo 189



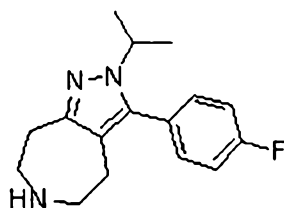
2-Isopropil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno.

Etapas A. Éster de *terc*-butila de ácido 2-isopropil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico. O triflato desejado foi preparado como na Etapas A e B do E-

- Exemplo 176, empregando-se cloridrato de isopropilidrazina no lugar de fenilidrazina, t-butanol no lugar de EtOH, com a adição de 3 equivalentes de trietilamina.

Etapa B. O composto do título (93 mg) foi preparado como no Exemplo 177, Etapas C e D, empregando-se 172 mg do triflato da Etapa A e 147 mg de ácido fenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{16}H_{21}N_3$, 255,17; encontrado, m/z 256,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,58 - 7,49 (m, 3H), 7,36 - 7,30 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 3,45 - 3,40 (m, 2H), 3,34 - 3,28 (m, 2H), 3,23 - 3,18 (m, 2H), 2,82 - 2,75 (m, 2H), 1,40 (d, $J = 6,9$ Hz, 6 H).

10 Exemplo 190

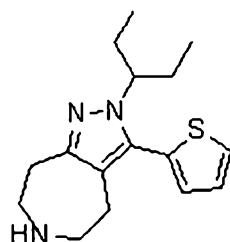


3-(4-fluor-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro- 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (92 mg) foi preparado como no Exemplo 177, Etapas C e D, empregando-se 159 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-isopropil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 189, Etapa A) e 156 mg de ácido 4-fluorofenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{16}H_{20}FN_3$, 273,16; encontrado, m/z 274,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,33 - 7,27 (m, 2H), 4,37 (m, 1H), 3,46 - 3,39 (m, 2H), 3,34 - 3,28 (m, 2H), 3,23 - 3,18 (m, 2H), 2,81 - 2,74 (m, 2H), 1,41 (d, $J = 6,9$ Hz, 6 H).

20 H).

Exemplo 191

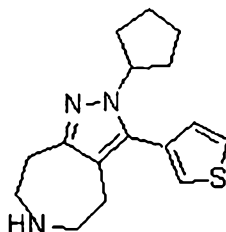


2-(1-Etil-propil)-3-tiofen-2-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (35 mg) foi preparado como no Exemplo

- 177, Etapas C e D, empregando-se 148 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-(1-etil-propil)-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 183, Etapa A) e 122 mg de ácido 2-tiofenoborônico. MS (ESI): massa exata calculada para C₁₆H₂₃N₃S, 289,16; encontrado, *m/z* 290,5 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,72 - 7,67 (m, 1H), 7,25 - 7,21 (m, 1H), 7,13 - 7,09 (m, 1H), 4,01 - 3,94 (m, 1H), 3,43 - 3,38 (m, 2H), 3,34 - 3,28 (m, 2H), 3,20 - 3,14 (m, 2H), 2,86 - 2,80 (m, 2H), 1,95 - 1,85 (m, 2H), 1,79 - 1,69 (m, 2H), 0,71 (t, *J* = 7,4 Hz, 3 H).

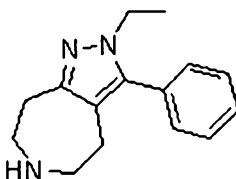
Exemplo 192



- 2-Ciclopentil-3-tiofen-3-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro- 1,2,6-triaza-azuleno.

- O composto do título (114 mg) foi preparado como no Exemplo 177, Etapas C e D, empregando-se 200 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-ciclopentil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 180, Etapa A) e 169 mg de ácido 3-tiofenoborônico. MS (ESI): massa exata calculada para C₁₆H₂₁N₃S, 287,15; encontrado, *m/z* 288,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,68 - 7,63 (m, 1H), 7,56 - 7,51 (m, 1H), 7,17 - 7,12 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,43 - 3,37 (m, 2H), 3,34 - 3,28 (m, 2H), 3,19 - 3,14 (m, 2H), 2,86 - 2,80 (m, 2H), 2,04 - 1,85 (m, 6 H), 1,67 - 1,57 (m, 2H).

- Exemplo 193



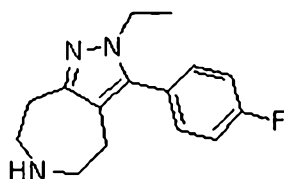
2-Etil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro -1,2,6-triaza-azuleno.

Etapa A. Éster de *terc*-butila de ácido 2-etil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico. O triflato desejado foi preparado como na Etapas A e B do Exemplo 176, empregando-se oxala-

- de etilidrazina no lugar de fenilidrazina, *t*-butanol no lugar de EtOH, com a adição de 3 equivalentes de trietilamina.

Etapa B. O composto do título (106 mg) foi preparado como no Exemplo 177, Etapas C e D, empregando-se 198 mg do triflato da Etapa A e 122 mg de ácido fenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para C₁₅H₁₉N₃, 241,16; encontrado, *m/z* 242,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,61 - 7,54 (m, 3 H), 7,43 - 7,39 (m, 2H), 4,11 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,49 - 3,44 (m, 2H), 3,37 - 3,32 (m, 2H), 3,28 - 3,22 (m, 2H), 2,89 - 2,82 (m, 2H), 1,33 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H).

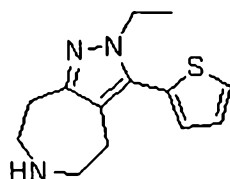
10 Exemplo 194



2-Etil-3-(4-flúor-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro -1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (114 mg) foi preparado como no Exemplo 177, Etapas C e D, empregando-se 208 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-etil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 193, Etapa A) e 211 mg de ácido 4-fluorofenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para C₁₅H₁₈FN₃, 259,15; encontrado, *m/z* 260,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,41 - 7,35 (m, 2H), 7,32 - 7,26 (m, 2H), 3,99 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,43 - 3,38 (m, 2H), 3,33 - 3,28 (m, 2H), 3,18 - 3,12 (m, 2H), 2,80 - 2,75 (m, 2H), 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H).

20 Exemplo 195

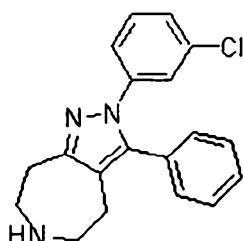


2-Etil-3-tiofen-2-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro -1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (101 mg) foi preparado como no Exemplo 177, Etapas C e D, empregando-se 148 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-etil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-

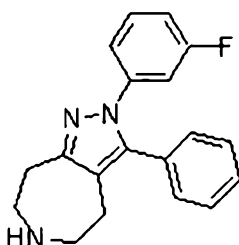
- azuleno-6-carboxílico (Exemplo 193, Etapa A) e 306 mg de ácido 2-tiofenoborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{13}H_{17}N_3S$, 247,11; encontrado, m/z 248,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,62 - 7,57 (m, 1H), 7,16 - 7,11 (m, 1H), 7,10 - 7,05 (m, 1H), 3,98 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,33 - 3,27 (m, 2H), 3,24 - 3,18 (m, 2H), 3,07 - 3,01 (m, 2H), 2,80 - 2,73 (m, 2H), 1,22 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H).

Exemplo 196



- 2-(3-Cloro-fenil)-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro -1,2,6-triaza-azuleno.
- Etapa A. Éster de *terc*-butila de ácido 2-(3-cloro-fenil)-3-fenil-4,5,7,8-tetrahidro-2H- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico. O composto desejado (53,9 mg) foi preparado a partir de 142,7 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-(3-cloro-fenil)-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2H- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (feito como no Exemplo 176, Etapas A e B) substituindo fenilidrazina com (3-cloro-fenil)-hidrazina, como descrito no Exemplo 43,
- Etapa D, empregando-se 102,1 mg de ácido fenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{24}H_{26}ClN_3O_2$, 423,17; encontrado, m/z 424,1 $[M+H]^+$.
- Etapa B. O composto anterior (53,9 mg) foi convertido ao composto do título (37,6 mg) como no Exemplo 26, Etapa B. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{19}H_{18}ClN_3$, 323,12; encontrado, m/z 324,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,38 - 7,32 (m, 4H), 7,16 - 7,09 (m, 4H), 6,96 - 6,93 (m, 1H), 3,09 - 3,05 (m, 2H), 3,02 - 2,98 (m, 2H), 2,97 - 2,94 (m, 2H), 2,65 - 2,62 (m, 2H), 2,07 (br s, 1H).

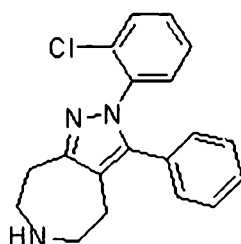
Exemplo 197



2-(3-flúor-fenil)-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro -1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (37,6 mg) foi preparado a partir de 339,2 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-(3-flúor-fenil)-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (feito como no Exemplo 176, Etapas A e B de (3-flúor-fenil)-hidrazina) como descrito no Exemplo 196, empregando-se 1,4-dioxano como o solvente. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{19}H_{18}FN_3$, 307,15; encontrado, m/z 308,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,39 - 7,35 (m, 3 H), 7,20 - 7,14 (m, 3 H), 7,00 - 6,96 (m, 1H), 6,94 - 6,86 (m, 2H), 3,13 - 3,09 (m, 2H), 3,06 - 3,02 (m, 2H), 3,01 - 2,96 (m, 2H), 2,69 - 2,66 (m, 2H).

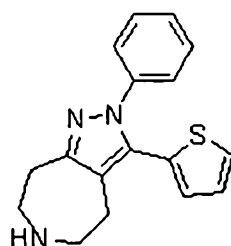
Exemplo 198



2-(2-Cloro-fenil)-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (17,2 mg) foi preparado a partir de 199,8 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-(2-cloro-fenil)-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (feito a partir de (2-cloro-fenil)-hidrazina como no Exemplo 176, Etapas A e B), como descrito no Exemplo 196 empregando-se 1,4-dioxano como o solvente. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{19}H_{18}ClN_3$, 323,12; encontrado, m/z 324,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,37 - 7,34 (m, 2H), 7,29 - 7,24 (m, 5 H), 7,14 - 7,10 (m, 2H), 3,12 - 3,09 (m, 2H), 3,04 - 2,99 (m, 4H), 2,74 - 2,71 (m, 2H), 2,13 (br s, 1H).

Exemplo 199

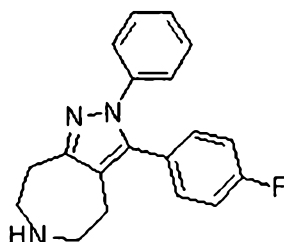


2-Fenil-3-tiofen-2-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro -1,2,6-triaza-azuleno.

Etapa A. Éster de *terc*-butila de ácido 2-fenil-3-tiofen-2-il-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico. Em uma solução de 199,8 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-fenil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 176, Etapa B) em 3,5 mL de DMF foi adicionado 0,6 mL de 2 M de Na₂CO₃ aquoso e 75,6 mg de ácido tiofeno-2-borônico. PdCl₂dppf (20,2 mg) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 80°C durante 16 horas. A mistura foi derramada em água (50 mL) e extraída com CH₂Cl₂ (3 x 15 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo. A cromatografia em SiO₂ (0 a 50% de EtOAc/hexanos) proporcionou 58,9 mg do composto desejado como um sólido branco. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₂H₂₅N₃O₂S, 395,17; encontrado, *m/z* 396,1 [M+H]⁺.

Etapa B. O composto anterior (58,9 mg) foi convertido ao composto do título (28,1 mg) como no Exemplo 26, Etapa B. MS (ESI): massa exata calculada para C₁₇H₁₇N₃S, 295,11; encontrado, *m/z* 296,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,36 (dd, *J* = 5,2, 1,3 Hz, 1H), 7,32 - 7,23 (m, 5 H), 7,01 (dd, *J* = 5,2, 3,3 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 3,3, 1,3 Hz, 1H), 3,11 - 3,08 (m, 2H), 3,03 - 2,99 (m, 4H), 2,76 - 2,73 (m, 2H), 2,12 (br s, 1H).

Exemplo 200

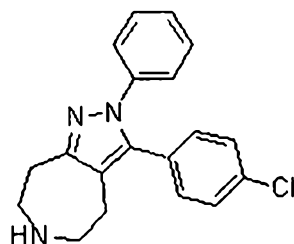


3-(4-flúor-fenil)-2-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro -1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (70,0 mg) foi preparado a partir de 207,0 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-fenil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 176, Etapa B) e 98,5 mg de ácido 4-fluorofenilborônico como no Exemplo 199. MS (ESI): massa exata calculada para C₁₉H₁₈FN₃, 307,15; encontrado, *m/z* 308,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,28 - 7,24 (m, 2H), 7,22 - 7,16

(m, 3 H), 7,13 - 7,10 (m, 2H), 7,05 - 7,01 (m, 2H), 3,12 - 3,08 (m, 2H), 3,05 - 3,02 (m, 2H), 3,01 - 2,98 (m, 2H), 2,68 - 2,64 (m, 2H).

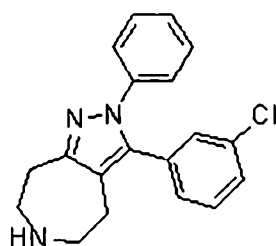
Exemplo 201



3-(4-Cloro-fenil)-2-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

5 O composto do título (9,3 mg) foi preparado a partir de 164,0 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-fenil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 176, Etapa B) e 63,8 mg de ácido 4-clorofenilborônico como no Exemplo 196. MS (ESI): massa exata calculada para C₁₉H₁₈ClN₃, 323,12; encontrado, *m/z* 324,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,33 - 7,25 (m, 4H), 7,23 - 7,16 (m, 3 H), 7,09 - 7,06 (m, 2H), 3,10 - 3,07 (m, 2H), 3,03 - 3,00 (m, 2H), 2,99 - 2,96 (m, 2H), 2,66 - 2,63 (m, 2H).

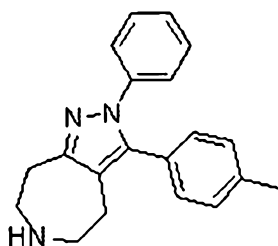
Exemplo 202



3-(3-Cloro-fenil)-2-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro -1,2,6-triaza-azuleno.

15 O composto do título (37,5 mg) foi preparado a partir de 192,3 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-fenil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 176, Etapa B) e 84,7 mg de ácido 3-clorofenilborônico como no Exemplo 199. MS (ESI): massa exata calculada para C₁₉H₁₈ClN₃, 323,12; encontrado, *m/z* 324,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,32 - 7,16 (m, 8H), 7,01 - 6,98 (m, 1H), 3,12 - 3,08 (m, 2H), 3,05 - 3,02 (m, 2H), 3,01 - 2,98 (m, 2H), 2,69 - 2,66 (m, 2H).

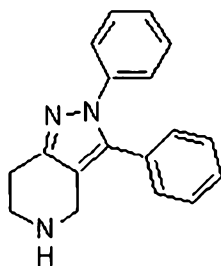
Exemplo 203



2-Fenil-3-*p*-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro- 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (17,5 mg) foi preparado a partir de 188,9 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-fenil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 176, Etapa B) e 93,3 mg de ácido de *p*-tolilborônico como no Exemplo 199, empregando-se DME como o solvente. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{20}H_{21}N_3$, 303,17; encontrado, m/z 304,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,26 - 7,23 (m, 2H), 7,21 - 7,16 (m, 3 H), 7,15 - 7,12 (m, 2H), 7,04 - 7,01 (m, 2H), 3,11 - 3,07 (m, 2H), 3,04 - 3,00 (m, 2H), 2,98 - 2,96 (m, 2H), 2,68 - 2,65 (m, 2H), 2,35 (s, 3 H).

Exemplo 204



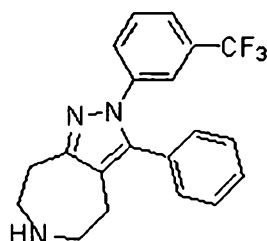
2,3-Difenil-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazol[4,3-*c*]piridina.

Etapa A. Éster de *terc*-butila de ácido 2,3-difenil- 2,4,6,7-tetrahidro-pirazol[4,3-*c*]piridina-5-carboxílico. Em uma solução de 156,6 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-fenil-3-trifluorometanossulfonilóxi - 2,4,6,7-tetrahidro-pirazol[4,3-*c*]piridina-5-carboxílico (feita a partir de éster de 3-metila de éster de *terc*-butila de ácido 4-oxo-piperidina-1,3-dicarboxílico como no Exemplo 176, Etapas A e B) em THF/ H_2O (10 : 1, 4 mL) foram adicionados 148,4 mg de K_2CO_3 e 56,2 mg de ácido fenilborônico. $PdCl_2dppf$ (23,4 mg) foi adicionado e a mistura foi aquecida em refluxo durante 16 horas. A mistura foi concentrada em vácuo . O resíduo foi cromatografado em SiO_2 (0 a 75% de

EtOAc/hexanos) para proporcionar 45,6 mg do éster desejado como um sólido quase branco. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{23}H_{25}N_3O_2$, 375,19; encontrado, m/z 376,2 $[M+H]^+$.

- 5 Etapas B. O composto anterior (45,6 mg) foi convertido ao composto do título (24,5 mg) como no Exemplo 26, Etapa B. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{18}H_{17}N_3$, 275,14; encontrado, m/z 276,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,34 - 7,22 (m, 8H), 7,16 - 7,12 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,23 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,88 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H).

Exemplo 205

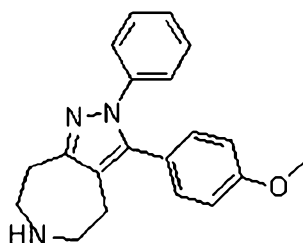


- 10 3-Fenil-2-(3-trifluorometil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

- Etapas A. Éster de *terc*-butila de ácido 3-fenil-2-(3-trifluorometil-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-2H- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico. O composto desejado (172,0 mg) foi preparado a partir de 279,1 mg de éster de *terc*-butila de ácido 3-trifluorometanossulfonilóxi-2-(3-trifluorometil-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-2H-
15 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (feito a partir de (3-trifluorometil-fenil)-hidrazina como no Exemplo 176, Etapas A e B) e 0,21 g de ácido fenilborônico, como descrito no Exemplo 177, Etapa C. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{25}H_{26}F_3N_3O_2$, 457,20; encontrado, m/z 458,1 $[M+H]^+$.

- Etapas B. O composto anterior (172,0 mg) foi convertido ao composto do título (106,4 mg) como no Exemplo 26, Etapa B. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{20}H_{18}F_3N_3$, 357,15; encontrado, m/z 358,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,53 (s, 1H), 7,44 - 7,41 (m, 1H), 7,39 - 7,29 (m, 5 H), 7,17 - 7,13 (m, 2H), 3,12 - 3,09 (m, 2H), 3,06 - 3,02 (m, 2H), 3,00 - 2,97 (m, 2H), 2,69 - 2,66 (m, 2H).
- 20

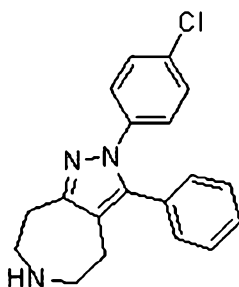
Exemplo 206



3-(4-Metóxi-fenil)-2-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (43,6 mg) foi preparado a partir de 198,3 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-fenil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 176, Etapa B) e 94,7 mg de ácido 4-metoxifenilborônico como descrito no Exemplo 199. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{20}H_{21}N_3O$, 319,17; encontrado, m/z 320,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,28 - 7,24 (m, 2H), 7,21 - 7,17 (m, 3 H), 7,07 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,81 (s, 3 H), 3,11 - 3,08 (m, 2H), 3,04 - 3,01 (m, 2H), 3,00 - 2,97 (m, 2H), 2,68 - 2,65 (m, 2H).

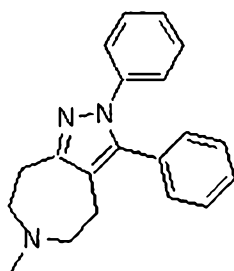
Exemplo 207



2-(4-Cloro-fenil)-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (50,4 mg) foi preparado a partir de 201,1 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-(4-cloro-fenil)-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (feito a partir de (4-cloro-fenil)-hidrazina como no Exemplo 176, Etapas A e B) e 65,1 mg de ácido fenilborônico como descrito no Exemplo 204. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{19}H_{18}ClN_3$, 323,12; encontrado, m/z 324,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,39 - 7,34 (m, 3 H), 7,22 - 7,19 (m, 2H), 7,15 - 7,11 (m, 4H), 3,11 - 3,07 (m, 2H), 3,04 - 3,00 (m, 2H), 2,99 - 2,96 (m, 2H), 2,67 - 2,64 (m, 2H).

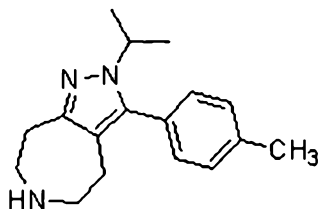
Exemplo 208



6-Metil-2,3-difenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

Em uma solução de 33,5 mg de 2,3-difenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno (Exemplo 176, Etapa D) em 5 mL de CH_2Cl_2 foram adicionados 0,15 g de paraformaldeído e 0,15 g de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 12 horas e foi diluída com 20 mL de 1 M de NaOH. Depois de agitar durante 3 horas, a mistura foi extraída com CH_2Cl_2 (2 x 10 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram concentradas. A cromatografia em SiO_2 (0 a 5% de 2 M de NH_3 em $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) produziu 22,3 mg do composto do título como um sólido branco. MS (ESI): massa exata calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3$, 303,17; encontrado, m/z 304,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7,35 - 7,30 (m, 3 H), 7,27 - 7,21 (m, 2H), 7,20 - 7,16 (m, 3 H), 7,15 - 7,12 (m, 2H), 3,06 - 3,02 (m, 2H), 2,83 - 2,79 (m, 2H), 2,72 - 2,67 (m, 4H), 2,50 (s, 3 H).

15 Exemplo 209

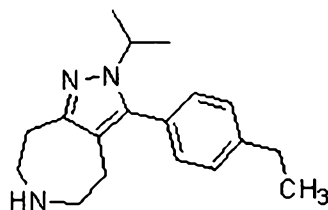


2-Isopropil-3-*p*-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (129 mg) foi preparado como no Exemplo 177, Etapas C e D, empregando-se 204 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-isopropil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 189, Etapa A) e 194 mg de ácido 4-metilfenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3$, 269,19; encontrado, m/z 270,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7,28 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 4,32 (m, 1H), 3,34 - 3,33 (m, 2H), 3,12 -

3,10 (m, 2H), 2,70 - 2,68 (m, 2H), 2,33 (s, 3 H), 1,30 (d, $J = 6,6$ Hz, 6 H).

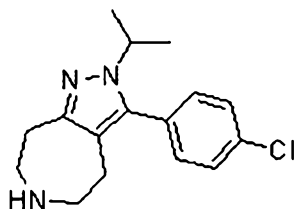
Exemplo 210



3-(4-Etil-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (134 mg) foi preparado como no Exemplo 177, Etapas C e D, empregando-se 202 mg de éster de *tert*-butila de ácido 2-isopropil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 189, Etapa A) e 212 mg de ácido 4-etilfenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{18}H_{25}N_3$, 283,20; encontrado, m/z 284,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,44 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,31 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 4,52 (m, 1H), 3,50 - 3,48 (m, 2H), 3,36 - 3,34 (m, 2H), 2,85 - 2,83 (m, 2H), 2,75 (q, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,47 (d, $J = 6,6$ Hz, 6 H), 1,29 (t, $J = 7,7$ Hz, 3 H).

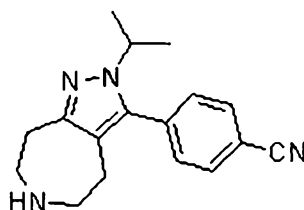
Exemplo 211



3-(4-Cloro-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (82 mg) foi preparado como no Exemplo 177, Etapas C e D, empregando-se 205 mg de éster de *tert*-butila de ácido 2-isopropil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 189, Etapa A) e 332 mg de éster de *tert*-butila de ácido 2-(4-cloro-fenil)-benzo[1,3,2]dioxaborol. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{16}H_{20}ClN_3$, 289,13; encontrado, m/z 290,4 $[M+H]^+$, 292,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,57 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,36 (m, 1H), 3,44 - 3,40 (m, 2H), 3,20 - 3,18 (m, 2H), 2,81 - 2,76 (m, 2H), 1,40 (d, $J = 6,6$ Hz, 6 H).

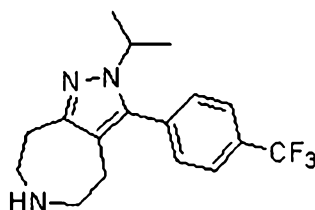
Exemplo 212



4-(2-Isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azulen-3-il)-benzonitrila.

O composto do título (95 mg) foi preparado como no Exemplo 177, Etapas C e D, empregando-se 205 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-isopropil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 189, Etapa A) e 211 mg de ácido 4-cianofenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{17}H_{20}N_4$, 280,17; encontrado, m/z 281,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,36 (m, 1H), 3,42 - 3,40 (m, 2H), 3,19 - 3,17 (m, 2H), 2,79 - 2,77 (m, 2H), 1,40 (d, J = 6,6 Hz, 6 H).

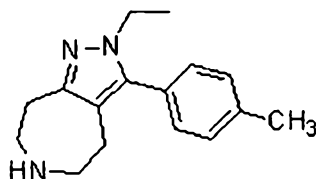
Exemplo 213



2-Isopropil-3-(4-trifluorometil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (103 mg) foi preparado como no Exemplo 177, Etapas C e D, empregando-se 199 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-isopropil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 189, Etapa A) e 265 mg de ácido 4-trifluorometilfenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{17}H_{20}F_3N_3$, 323,16; encontrado, m/z 324,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,34 (m, 1H), 3,43 - 3,40 (m, 2H), 3,20 - 3,18 (m, 2H), 2,80 - 2,78 (m, 2H), 1,40 (d, J = 6,6 Hz, 6 H).

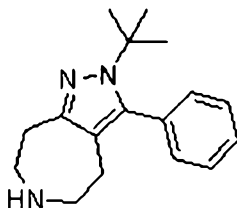
Exemplo 214



2-Etil-3-*p*-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (136 mg) foi preparado como no Exemplo 177, Etapas C e D, empregando-se 201 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-etil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 193, Etapa A) e 198 mg de ácido 4-metilfenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para C₁₆H₂₁N₃, 255,17; encontrado, *m/z* 256,5 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,25 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,67 (br s, 1H), 4,05 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,92 - 3,41 (m, 2H), 3,28 - 3,18 (m, 3 H), 2,89 - 2,80 (m, 2H), 2,43 (s, 3 H), 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H).

Exemplo 215



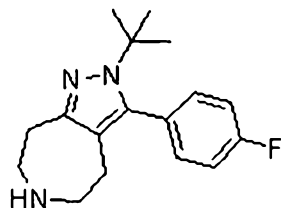
2-*terc*-Butil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno.

Etapa A. Éster de *terc*-butila de ácido 2-(*terc*-butil)-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico. O triflato desejado foi preparado como na Etapas A e B do Exemplo 176, empregando-se cloridrato de hidrazina de *terc*-butila no lugar de fenilidrazina, *t*-butanol no lugar de EtOH, com a adição de 3 equiv. de trietilamina.

Etapa B. O composto do título (53 mg) foi preparado como no Exemplo 177, Etapas C e D, empregando-se 200 mg do triflato da Etapa A e 166 mg de ácido fenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para C₁₇H₂₃N₃, 269,19; encontrado, *m/z* 270,5 [M+H]⁺, 214,4 [M-*t*Bu]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,49 - 7,47 (m, 3 H), 7,32 - 7,30 (m, 2H), 3,41 - 3,39 (m, 2H), 3,25 - 3,23 (m,

2H), 3,18 - 3,15 (m, 2H), 2,52 - 2,520 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

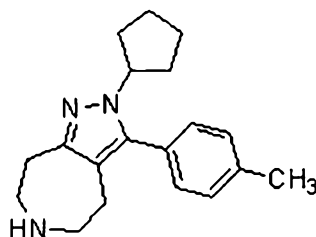
Exemplo 216



2-*tert*-Butil-3-(4-flúor-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (88 mg) foi preparado como no Exemplo 177, Etapas C e D, empregando-se 204 mg de éster de *tert*-butila de ácido 2-(*tert*-butil)-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 215 Etapa A) e 194 mg de ácido 4-fluorofenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para C₁₇H₂₂FN₃, 287,18; encontrado, *m/z* 288,4 [M+H]⁺, 232,4 [M-^tBu]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,37 - 7,33 (m, 2H), 7,26 - 7,22 (m, 2H), 3,41 - 3,38 (m, 2H), 3,26 - 3,24 (m, 2H), 3,18 - 3,15 (m, 2H), 2,53 - 2,51 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

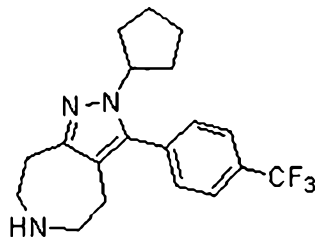
Exemplo 217



2-Ciclopentil-3-*p*-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (70,4 mg) foi preparado como no Exemplo 177, Etapas C e D, empregando-se 204,3 mg de éster de *tert*-butila de ácido 2-ciclopentil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 180, Etapa A) e 204,1 mg de ácido 4-metilfenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para C₁₉H₂₅N₃, 295,42; encontrado, *m/z* 296,5 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,37 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,21 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 4,50 (m, 1H), 3,43 - 3,40 (m, 2H), 3,32 - 3,28 (m, 2H), 3,20 - 3,17 (m, 2H), 2,80 - 2,77 (m, 2H), 2,43 (s, 3 H), 2,04 - 1,86 (m, 6 H), 1,64 - 1,55 (m, 2H).

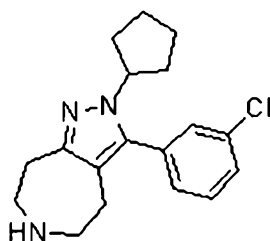
Exemplo 218



2-Ciclopentil-3-(4-trifluorometil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (45,2 mg) foi preparado como no Exemplo 5 177, Etapas C e D, empregando-se 269,2 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-ciclopentil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 180, Etapa A) e 359,2 mg de ácido 4-trifluorometilfenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{19}H_{22}F_3N_3$, 349,49; encontrado, m/z 350,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,87 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 4,48 (m, 1H), 3,43 - 3,40 (m, 2H), 3,21 - 3,17 (m, 2H), 2,81 - 2,77 (m, 2H), 2,07 - 1,86 (m, 6 H), 1,66 - 1,57 (m, 2H).

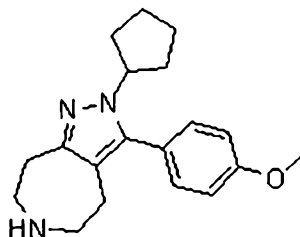
Exemplo 219



3-(3-Cloro-fenil)-2-ciclopentil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (34,9 mg) foi preparado como no Exemplo 15 177, Etapas C e D, empregando-se 204,4 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-ciclopentil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 180, Etapa A) e 234,5 mg de ácido 3-clorofenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{18}H_{22}ClN_3$, 315,84; encontrado, m/z 316,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,57 - 7,52 (m, 2H), 7,37 - 7,35 (m, 1H), 7,29 - 7,26 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,43 - 3,39 (m, 2H), 3,20 - 3,16 (m, 2H), 2,80 - 2,76 (m, 2H), 2,06 - 1,86 (m, 6 H), 1,66 - 1,57 (m, 2H).

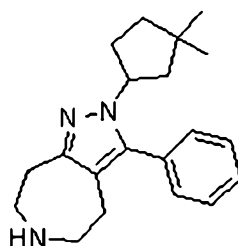
Exemplo 220



2-Ciclopentil-3-(4-metóxi-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (34,9 mg) foi preparado como no Exemplo 177, Etapas C e D, empregando-se 299,2 mg de éster de *tert*-butila de ácido 2-ciclopentil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 180, Etapa A) e 329,2 mg de ácido 4-metoxifenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{19}H_{25}N_3O$, 311,42; encontrado, m/z 312,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,26 - 7,23 (m, 2H), 7,11 - 7,08 (m, 2H), 4,51 (m, 1H), 3,87 (s, 3 H), 3,43 - 3,40 (m, 2H), 3,20 - 3,16 (m, 2H), 2,80 - 2,76 (m, 2H), 2,02 - 1,86 (m, 6 H), 1,64 - 1,55 (m, 2H).

Exemplo 221

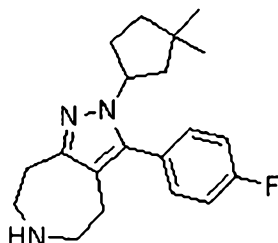


2-(3,3-Dimetil-ciclopentil)-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno. Etapa A. Éster de *tert*-butila de ácido 2-(3,3-dimetil-ciclopentil)-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico. O triflato desejado foi preparado como na Etapas A e B do Exemplo 176, empregando-se cloridrato de (3,3-dimetil-ciclopentil)-hidrazina no lugar de fenilidrazina, *t*-butanol no lugar de EtOH, com a adição de 3 equiv. de trietilamina.

20 Etapa B. O composto do título (92,8 mg) foi preparado como no Exemplo 177, Etapas C e D, empregando-se 197,5 mg do triflato da Etapa A e 150 mg de ácido fenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{20}H_{27}N_3$, 309,45; encontrado, m/z 310,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,58 -

7,50 (m, 3 H), 7,34 - 7,31 (m, 2H), 4,66 - 4,58 (m, 1H), 3,44 - 3,40 (m, 2H), 3,32 - 3,28 (m, 2H), 3,21 - 3,17 (m, 2H), 2,81 - 2,77 (m, 2H), 2,21 - 2,03 (m, 2H), 2,01 - 1,95 (m, 1H), 1,80 - 1,73 (m, 2H), 1,48 - 1,39 (m, 1H), 1,16 (s, 3 H), 0,92 (s, 3 H).

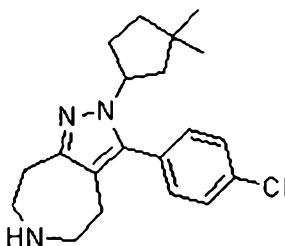
5 Exemplo 222



2-(3,3-Dimetil-ciclopentil)-3-(4-flúor-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (52,6 mg) foi preparado como no Exemplo 177, Etapas C e D, empregando-se 201,7 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-(3,3-dimetil-ciclopentil)-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 221, Etapa A) e 180 mg de ácido 4-fluorofenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{20}H_{26}FN_3$, 327,44; encontrado, m/z 328,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,39 - 7,34 (m, 2H), 7,33 - 7,28 (m, 2H), 4,62 - 4,53 (m, 1H), 3,44 - 3,39 (m, 2H), 3,31 - 3,29 (m, 2H), 3,21 - 3,17 (m, 2H), 2,80 - 2,75 (m, 2H), 2,20 - 2,03 (m, 2H), 2,00 - 1,94 (m, 1H), 1,80 - 1,73 (m, 2H), 1,49 - 1,41 (m, 1H), 1,16 (s, 3 H), 0,93 (s, 3 H).

Exemplo 223

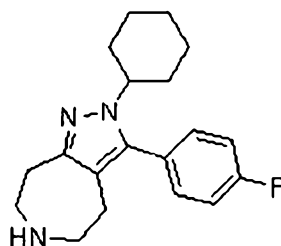


3-(4-Cloro-fenil)-2-(3,3-dimetil-ciclopentil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (25,6 mg) foi preparado como no Exemplo 177, Etapas C e D, empregando-se 203,3 mg de éster de *terc*-butila de ácido

- 2-(3,3-dimetil-ciclopentil)-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 221 Etapa A) e 204,1 mg de ácido 4-clorofenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{20}H_{26}ClN_3$, 343,89; encontrado, m/z 344,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,57 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,62 - 4,54 (m, 1H), 3,43 - 3,39 (m, 2H), 3,32 - 3,28 (m, 2H), 3,20 - 3,16 (m, 2H), 2,79 - 2,75 (m, 2H), 2,19 - 2,03 (m, 2H), 1,99 - 1,94 (m, 1H), 1,80 - 1,73 (m, 2H), 1,49 - 1,40 (m, 1H), 1,16 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H).

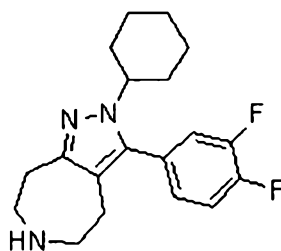
Exemplo 224



- 2-Ciclohexila-3-(4-flúor-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (17,2 mg) foi preparado como no Exemplo 177, Etapas C e D, empregando-se 206,5 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-ciclohexila-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2H- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 177, Etapa B) e 193,2 mg de ácido 4-fluorofenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{19}H_{24}FN_3$, 313,41; encontrado, m/z 314,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,37 - 7,28 (m, 4H), 3,91 - 3,84 (m, 1H), 3,43 - 3,38 (m, 2H), 3,32 - 3,27 (m, 2H), 3,18 - 3,14 (m, 2H), 2,78 - 2,74 (m, 2H), 1,96 - 1,79 (m, 6 H), 1,69 - 1,63 (m, 1H), 1,30 - 1,19 (m, 3 H).

- Exemplo 225

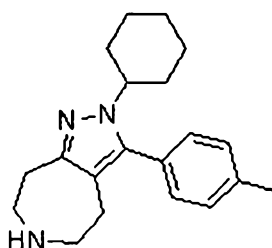


2-Ciclohexila-3-(3,4-difluór-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (42,7 mg) foi preparado como no Exemplo 177, Etapas C e D, empregando-se 205,2 mg de éster de *terc*-butila de ácido

2-ciclohexila-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2H- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 177, Etapa B) e 224,9 mg de ácido 3,4-difluorofenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{19}H_{23}F_2N_3$, 331,40; encontrado, m/z 332,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 7,17 - 7,13 (m, 1H), 3,91 - 3,84 (m, 1H), 3,42 - 3,38 (m, 2H), 3,18 - 3,14 (m, 2H), 2,78 - 2,74 (m, 2H), 1,96 - 1,78 (m, 6 H), 1,70 - 1,64 (m, 1H), 1,32 - 1,19 (m, 3 H).

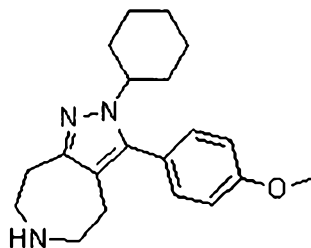
Exemplo 226



2-Ciclohexila-3-*p*-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (60,2 mg) foi preparado como no Exemplo 177, Etapas C e D, empregando-se 203,8 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-ciclohexila-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2H- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 177, Etapa B) e 181,6 mg de ácido 4-metilfenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{20}H_{27}N_3$, 309,45; encontrado, m/z 310,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,37 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,19 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 3,97 - 3,89 (m, 1H), 3,44 - 3,39 (m, 2H), 3,31 - 3,26 (m, 2H), 3,20 - 3,15 (m, 2H), 2,80 - 2,75 (m, 2H), 1,96 - 1,78 (m, 6 H), 1,70 - 1,62 (m, 1H), 1,28 - 1,18 (m, 3 H).

Exemplo 227

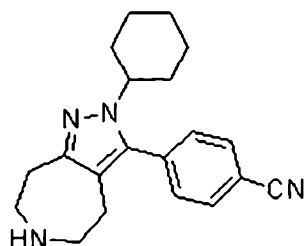


2-Ciclohexila-3-(4-metóxi-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro- 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (96,8 mg) foi preparado como no Exemplo 177, Etapas C e D, empregando-se 207 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-ciclohexila-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2H- 1,2,6-triaza-

azuleno-6-carboxílico (Exemplo 177, Etapa B) e 224,1 mg de ácido 4-metoxifenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{20}H_{27}N_3O$, 325,45; encontrado, m/z 326,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,25 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,11 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,00 - 3,92 (m, 1H), 3,87 (s, 3 H), 3,45 - 3,40 (m, 2H), 3,22 - 3,17 (m, 2H), 2,81 - 2,75 (m, 2H), 1,96 - 1,65 (m, 7 H), 1,29 - 1,19 (m, 3 H).

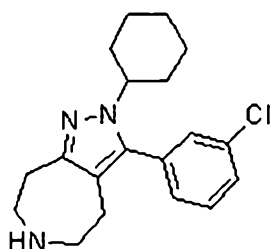
Exemplo 228



4-(2-Ciclohexila-2,4,5,6,7,8-hexahidro- 1,2,6-triaza-azulen-3-il)-benzonitrila.

O composto do título (135,4 mg) foi preparado como no Exemplo 177, Etapas C e D, empregando-se 203,8 mg de éster de *tert*-butila de ácido 2-ciclohexila-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 177, Etapa B) e 198 mg de ácido 4-cianofenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{20}H_{24}N_4$, 320,43; encontrado, m/z 321,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,93 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,92 - 3,84 (m, 1H), 3,43 - 3,38 (m, 2H), 3,19 - 3,15 (m, 2H), 2,80 - 2,75 (m, 2H), 1,98 - 1,80 (m, 6 H), 1,71 - 1,64 (m, 1H), 1,32 - 1,20 (m, 3 H).

Exemplo 229

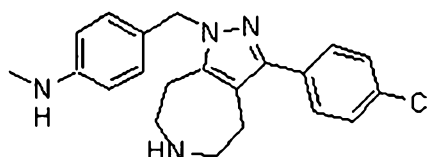


3-(3-Cloro-fenil)-2-ciclohexila-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (14,4 mg) foi preparado como no Exemplo 177, Etapas C e D, empregando-se 199,3 mg de éster de *tert*-butila de ácido 2-ciclohexila-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 177, Etapa B) e 216,2 mg de ácido 3-

clorofenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{19}H_{24}ClN_3$, 329,87; encontrado, m/z 330,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,57 - 7,54 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,28 - 7,25 (m, 1H), 3,91 - 3,84 (m, 1H), 3,43 - 3,38 (m, 2H), 3,19 - 3,14 (m, 2H), 2,79 - 2,74 (m, 2H), 1,97 - 1,80 (m, 6 H), 1,71 - 1,64 (m, 1H), 1,28 - 1,19 (m, 3 H).

Exemplo 230

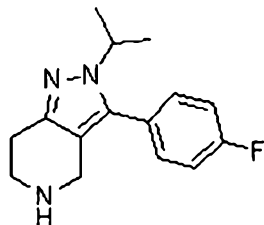


{4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H- 1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]-fenil}-metil-amina.

Uma mistura de éster de *terc*-butila de ácido 1-(4-bromo-benzil)-
 10 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 113; 0,04 mmol), carbamato de *terc*-butila (0,05 mmol), triidrato de fenóxido de sódio (0,05 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (0,001 mmol) e tri-*terc*-butilfosfina (0,05 mmol) em tolueno anidro (3 mL) foi aquecida sob N_2 a 100°C durante 6 horas, 70°C durante 15 horas e 100°C
 15 durante 2,5 horas. Depois de resfriar em temperatura ambiente, a mistura de reação foi purificada diretamente por TLC preparativa (2 : 1 hexanos/EtOAc) para render 0,008 g de éster de *terc*-butila de ácido 1-(4-*terc*-butoxicarbonilamino-benzil)-3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico que foi em seguida diluído com DMF (1 mL) e
 20 tratada com NaH (60%, 1,5 equiv.). Depois de 15 minutos, iodeto de metila (1,5 equiv.) foi adicionado. Depois de 1 hora, a reação foi extinguida com H_2O e a mistura foi extraída com EtOAc (2x). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 e concentradas. O semi-sólido resultante foi em seguida dissolvido em $CH_2Cl_2/MeOH$ (9 : 1, 1 mL) e tratado com HCl (1 N em Et_2O , 4 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas, em seguida foi concentrada. O óleo resultante foi purificado por TLC preparativa (10% de 2 M de NH_3 em $MeOH/CH_2Cl_2$) para render 0,002 mg do composto do título como um sólido branco. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{21}H_{23}ClN_4$, 366,16; encontrado, m/z 367,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500

MHz, CD₃OD) : 7,39 - 7,32 (m, 4H), 6,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,48 - 6,45 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 2,84 - 2,81 (m, 4H), 2,79 - 2,77 (m, 2H), 2,69 - 2,66 (m, 2H), 2,63 (s, 3 H).

Exemplo 231



5 3-(4-fluor-fenil)-2-isopropil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazol[4,3-c]piridina.

Etapa A. Éster de *terc*-butila de ácido 2-isopropil-3-

trifluorometanossulfonilóxi- 2,4,6,7-tetrahidro-pirazol[4,3-c]piridina-5-

carboxílico. O triflato desejado foi preparado de acordo com o Exemplo 189,

Etapa A, começando com éster de 3-metila de éster de 1-*terc*-butila de 4-

10 oxo-piperidina- 1,3-dicarboxílico.

Etapa B. O composto do título (26 mg) foi preparado como no Exemplo 177,

Etapas C e D, empregando-se 221 mg do triflato da Etapa A e 140 mg de

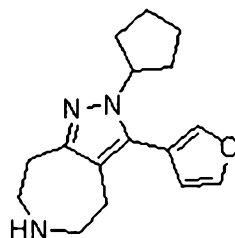
ácido 4-fluorofenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para

C₁₅H₁₈FN₃, 259,32; encontrado, m/z 260,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz,

15 CD₃OD) : 7,44 - 7,39 (m, 2H), 7,33 - 7,28 (m, 2H), 4,48 (m, 1H), 4,15 (s, 2H),

3,58 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,08 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,42 (d, J = 6,6 Hz, 6 H).

Exemplo 232



2-Ciclopentil-3-furan-3-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (101 mg) foi preparado de acordo com o

20 Exemplo 180 empregando-se 202 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-

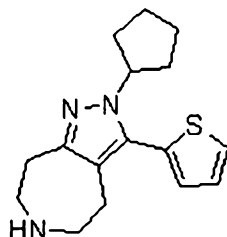
ciclopentil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2H- 1,2,6-triaza-

azuleno-6-carboxílico (Exemplo 180, Etapa A) e 149 mg de ácido 3-

furanborônico. MS (ESI): massa exata calculada para C₁₆H₂₁N₃O, 271,17;

encontrado, m/z 272,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,73 - 7,72 (m, 2H), 6,57 - 6,56 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 3,40 - 3,38 (m, 2H), 3,16 - 3,14 (m, 2H), 2,86 - 2,84 (m, 2H), 2,03 - 1,91 (m, 6 H), 1,66 - 1,64 (m, 2H).

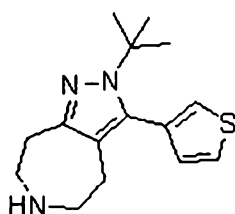
Exemplo 233



5 2-Ciclopentil-3-tiofen-2-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (83 mg) foi preparado de acordo com o Exemplo 180 empregando-se 200 mg de éster de *tert*-butila de ácido 2-ciclopentil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 180, Etapa A) e 282 mg de ácido 2-tiofenoborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{16}H_{21}N_3S$, 287,15; encontrado, m/z 288,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,70 - 7,68 (m, 1H), 7,24 - 7,22 (m, 1H), 7,15 - 7,14 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 3,41 - 3,39 (m, 2H), 3,16 - 3,15 (m, 2H), 2,85 - 2,83 (m, 2H), 2,01 - 1,88 (m, 6 H), 1,64 - 1,60 (m, 2H).

15 Exemplo 234

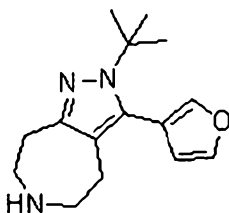


2-*tert*-Butil-3-tiofen-3-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (83 mg) foi preparado de acordo com o Exemplo 215 empregando-se 204 mg de éster de *tert*-butila de ácido 2-(*tert*-butil)-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 215, Etapa A) e 177 mg de ácido 3-tiofenoborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{15}H_{21}N_3S$, 275,15; encontrado, m/z 276,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,59 - 7,57 (m, 1H), 7,43 - 7,42 (m, 1H), 7,08 - 7,06 (m, 1H), 3,38 - 3,36 (m, 2H), 3,25 - 3,23

(m, 2H), 3,13 - 3,11 (m, 2H), 2,56 - 2,54 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

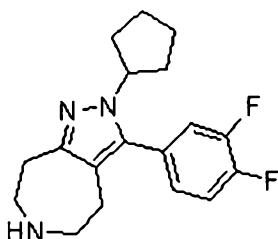
Exemplo 235



2-terc-Butil-3-furan-3-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (60 mg) foi preparado de acordo com o Exemplo 215 empregando-se 203 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-(*terc*-butil)-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 215, Etapa A) e 154 mg de ácido 3-furanborônico. MS (ESI): massa exata calculada para C₁₅H₂₁N₃O, 259,17; encontrado, *m/z* 260,5 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,69 - 7,68 (m, 1H), 7,61 (br s, 1H), 6,50 - 6,49 (m, 1H), 3,38 - 3,36 (m, 2H), 3,27 - 3,25 (m, 2H), 3,13 - 3,11 (m, 2H), 2,63 - 2,61 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

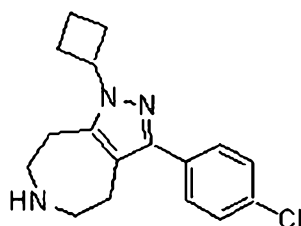
Exemplo 236



2-Ciclopentil-3-(3,4-difluor-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (70 mg) foi preparado de acordo com o Exemplo 180 empregando-se 209 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-ciclopentil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 180, Etapa A) e 218 mg de ácido 3,4-difluorofenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para C₁₈H₂₁F₂N₃, 317,17; encontrado, *m/z* 318,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,50 - 7,45 (m, 1H), 7,36 - 7,32 (m, 1H), 7,18 - 7,17 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 3,43 - 3,41 (m, 2H), 3,21 - 3,19 (m, 2H), 2,80 - 2,78 (m, 2H), 2,15 - 1,87 (m, 6 H), 1,66 - 1,61 (m, 2H).

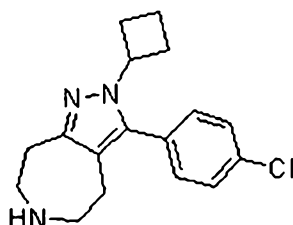
Exemplo 237



3-(4-Cloro-fenil)-1-ciclobutil-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,01 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-1-ciclobutil-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 238) de acordo com o Exemplo 103, Etapa C. (MS (ESI): massa exata calculada para $C_{17}H_{20}ClN_3$, 301,13; encontrado, m/z 302,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,54 - 7,48 (m, 4H), 5,15 - 5,05 (m, 1H), 3,47 - 3,46 (m, 2H), 3,35 - 3,30 (m, 4H), 3,22 - 3,21 (m, 2H), 2,70 - 2,60 (m, 2H), 2,50 - 2,40 (m, 2H), 1,90 - 1,80 (m, 2H).

10 Exemplo 238

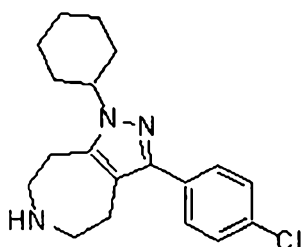


3-(4-Cloro-fenil)-2-ciclobutil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

Em uma solução de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 103, Etapa B; 0,40 mmol) em DMF (2 mL) foi adicionado NaH (60% de dispersão em óleo, 60 mg) a 25°C. Depois de 10 minutos, a mistura foi aquecida a 80°C e cloro-ciclobutano (1,5 mmol) foi adicionado. A mistura foi aquecida a esta temperatura durante 16 horas. A mistura foi concentrada e purificada por cromatografia (SiO_2 , EtOAc/hexanos) para fornecer éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-ciclobutil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico. O composto do título (0,030 mg) foi obtido deste éster de acordo com o método de desproteção no Exemplo 103, Etapa C. A sequência de reação da mesma forma produziu éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-1-ciclobutil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno-6-

carboxílico na etapa de alquilação. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{17}H_{20}ClN_3$, 301,13; encontrado, m/z 302,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,52 - 7,51 (m, 2H), 7,30 - 7,29 (m, 2H), 4,70 - 4,60 (m, 1H), 3,40 - 3,89 (m, 2H), 3,27 - 3,21 (m, 4H), 2,79 - 2,76 (m, 2H), 2,60 - 2,50 (m, 2H),
 5 2,30 - 2,20 (m, 2H), 1,81 - 1,65 (m, 2H).

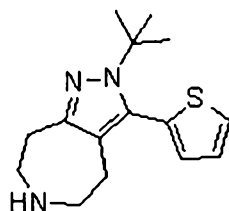
Exemplo 239



3-(4-Cloro-fenil)-1-ciclohexila-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (15 mg) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-
 10 azuleno-6-carboxílico (Exemplo 103, Etapa B; 0,40 mmol) empregando-se bromo-cicloexano (1,5 mmol) no lugar de cloro-ciclobutano de acordo com o Exemplo 238. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{19}H_{24}ClN_3$, 329,17; encontrado, m/z 330,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,45 - 7,41 (m, 4H), 4,30 - 4,27 (m, 1H), 3,44 - 3,42 (m, 2H), 3,31 - 3,26 (m, 4H), 2,98 - 2,96
 15 (m, 2H), 1,93 - 1,84 (m, 5 H), 1,70 - 1,65 (m, 1H), 1,46 - 1,40 (m, 2H), 1,24 - 1,89 (m, 2H).

Exemplo 240

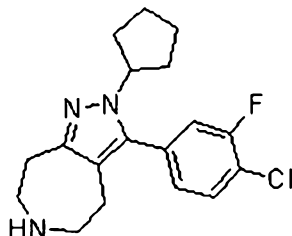


2-*terc*-Butil-3-tiofen-2-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (83 mg) foi preparado de acordo com o E-
 20 xemplo 215 empregando-se 203 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-(*terc*-butil)-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 215, Etapa A) e 176 mg de ácido 2-tiofenoborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{15}H_{21}N_3S$, 275,15;

encontrado, m/z 276,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,57 - 7,56 (m, 1H), 7,08 - 7,06 (m, 1H), 7,01 - 7,00 (m, 1H), 3,29 - 3,27 (m, 2H), 3,17 - 3,14 (m, 2H), 2,51 - 2,48 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

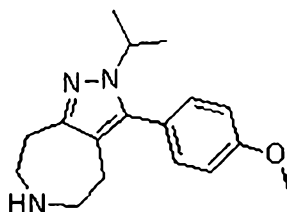
Exemplo 241



- 5 3-(4-Cloro-3-flúor-fenil)-2-ciclopentil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (31 mg) foi preparado de acordo com o Exemplo 180 empregando-se 146 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-ciclopentil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-
 10 azuleno-6-carboxílico (Exemplo 180, Etapa A) e 168 mg de ácido 3-cloro-4-fluorofenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{18}H_{21}ClFN_3$, 333,14; encontrado, m/z 334,4 $[M+H]^+$, 336,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,39 - 7,31 (m, 2H), 7,22 - 7,18 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,31 - 3,28 (m, 2H), 3,07 - 3,03 (m, 2H), 2,67 - 2,64 (m, 2H), 2,11 - 1,78 (m, 6 H), 1,56 -
 15 1,47 (m, 2H).

Exemplo 242

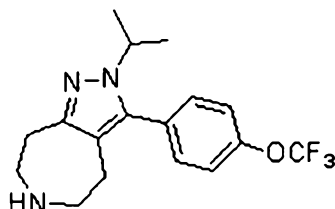


2-Isopropil-3-(4-metóxi-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (148 mg) foi preparado de acordo com o Exemplo 189 empregando-se 206 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-isopropil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-
 20 azuleno-6-carboxílico (Exemplo 189, Etapa A) e 219 mg de ácido 4-metoxifenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{17}H_{23}N_3O$, 285,18; encontrado, m/z 286,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,30 -

7,28 (m, 2H), 7,13 - 7,11 (m, 2H), 4,68 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 3,87 (s, 3 H), 3,47 - 3,44 (m, 1H), 3,25 - 3,23 (m, 1H), 2,89 - 2,81 (m, 2H), 1,43 (d, $J = 6,6$ Hz, 6 H).

Exemplo 243

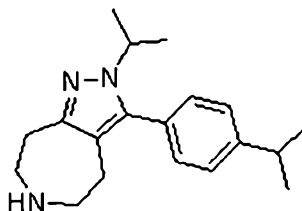


- 5 2-Isopropil-3-(4-trifluorometóxi-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro- 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (196 mg) foi preparado de acordo com o Exemplo 189 empregando-se 278 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-isopropil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 189, Etapa A) e 402 mg de ácido 4-trifluorometoxifenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{17}H_{20}F_3N_3O$, 339,36; encontrado, m/z 340,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,53 - 7,45 (m, 4H), 4,66 (br s, 1H), 4,40 ($J = 6,68$ Hz, 1H), 3,45 - 3,43 (m, 1H), 3,23 - 3,21 (m, 1H), 2,88 - 2,79 (m, 2H), 1,42 (d, $J = 6,7$ Hz, 6 H).

15

Exemplo 244



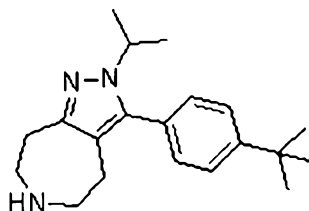
2-Isopropil-3-(4-isopropil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (177 mg) foi preparado de acordo com o Exemplo 189 empregando-se 270 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-isopropil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 189, Etapa A) e 311 mg de ácido 4-isopropilfenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{19}H_{27}N_3$, 297,44; encontrado, m/z 298,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,35 - 7,34 (m, 2H), 7,19 - 7,17 (m, 2H), 4,57 (br s, 1H), 4,38 - 4,32 (m, 1H), 3,36 -

20

3,34 (m, 1H), 3,15 - 3,13 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,79 - 2,70 (m, 2H), 1,31 (d, $J = 13,3$ Hz, 6 H), 1,20 (d, $J = 6,9$ Hz, 6 H).

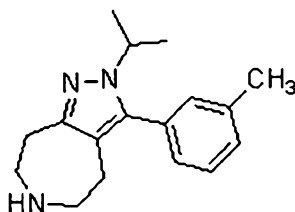
Exemplo 245



3-(4-*tert*-Butil-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

- 5 O composto do título (28 mg) foi preparado de acordo com o Exemplo 189 empregando-se 215 mg de éster de *tert*-butila de ácido 2-isopropil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 189, Etapa A) e 268 mg de ácido 4-*tert*-butilfenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{20}H_{29}N_3$, 311,24; encontrado, m/z 312,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,61 - 7,59 (m, 2H), 7,27 - 7,25 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 3,43 - 3,40 (m, 2H), 3,19 - 3,17 (m, 2H), 2,79 - 2,77 (m, 2H), 1,50 - 1,25 (m, 15H).
- 10

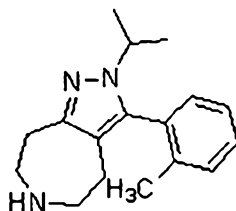
Exemplo 246



2-Isopropil-3-m-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

- 15 O composto do título (24 mg) foi preparado de acordo com o Exemplo 189 empregando-se 219 mg de éster de *tert*-butila de ácido 2-isopropil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 189, Etapa A) e 209 mg de ácido 3-metilfenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{17}H_{23}N_3$, 269,19; encontrado, m/z 270,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,44 - 7,41 (m, 1H), 7,34 - 7,33 (m, 1H), 7,13 - 7,10 (m, 2H), 4,37 (m, 1H), 3,42 - 3,40 (m, 2H), 3,19 - 3,17 (m, 2H), 2,78 - 2,76 (m, 2H), 2,42 (s, 3 H), 1,38 (d, $J = 6,7$ Hz, 6 H).
- 20

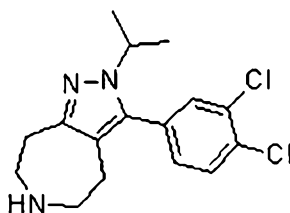
Exemplo 247



2-Isopropil-3-o-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (80 mg) foi preparado de acordo com o Exemplo 189 empregando-se 207 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-isopropil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 189, Etapa A) e 198 mg de ácido 2-metilfenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{17}H_{23}N_3$, 269,19; encontrado, m/z 270,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,45 - 7,40 (m, 2H), 7,36 - 7,33 (m, 1H), 7,19 - 7,18 (m, 1H), 4,66 (br s, 2H), 4,10 (m, 1H), 4,00 - 3,66 (m, 2H), 2,76 - 2,61 (m, 2H), 2,13 (s, 3 H), 1,45 - 1,29 (m, 6 H).

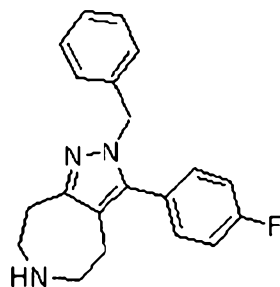
Exemplo 248



3-(3,4-Dicloro-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (60 mg) foi preparado de acordo com o Exemplo 189 empregando-se 200 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-isopropil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 189, Etapa A) e 268 mg de ácido 3,4-diclorofenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{16}H_{19}Cl_2N_3$, 323,10; encontrado, m/z 324,4 $[M+H]^+$, 326,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,72 - 7,71 (m, 1H), 7,53 - 7,52 (m, 1H), 7,29 - 7,27 (m, 1H), 4,64 (br s, 2H), 4,32 (m, 1H), 3,86 - 3,57 (m, 2H), 3,31 - 3,08 (m, 2H), 2,84 - 2,75 (m, 2H), 1,39 (d, $J = 6,6$ Hz, 6 H).

Exemplo 249



2-Benzil-3-(4-fluor-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro -1,2,6-triaza-azuleno.

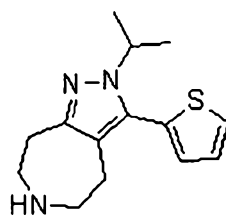
Etapa A. Éster de *terc*-butila de ácido 2-benzil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2H- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico.

5 foi preparado de acordo com o Exemplo 189, Etapa A, empregando-se cloridrato de benzilidrazina no lugar de cloridrato de isopropilidrazina.

Etapa B. O composto do título (29 mg) foi preparado como no Exemplo 177, Etapas C e D, empregando-se 230 mg do triflato da Etapa A e 234 mg de ácido 4-fluorofenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para

10 $C_{20}H_{20}FN_3$, 321,39; encontrado, m/z 322,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,31 - 7,19 (m, 7 H), 6,97 - 6,93 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 3,45 - 3,40 (m, 2H), 3,35 - 3,30, (m, 2H), 3,20 - 3,15 (m, 2H), 2,83 - 2,78 (m, 2H).

Exemplo 250



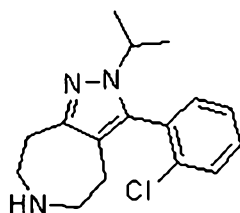
2-Isopropil-3-tiofen-2-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

15 O composto do título (46 mg) foi preparado de acordo com o Exemplo 189 empregando-se 208 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-isopropil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2H- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 189, Etapa A) e 187 mg de ácido 2-tiofenoborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{14}H_{19}N_3S$, 261,13;

20 encontrado, m/z 262,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,70 - 7,69 (m, 1H), 7,25 - 7,23 (m, 1H), 7,15 - 7,14 (m, 1H), 4,65 (br s, 2H), 4,55 - 4,49 (m, 1H), 3,8 - 3,6 (m, 2H), 3,23 - 3,10 (m, 2H), 2,93 - 2,83 (m, 2H), 1,44 - 1,36

(m, 6 H).

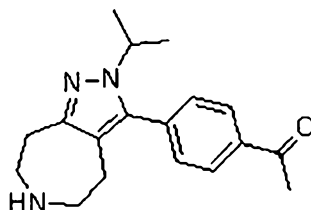
Exemplo 251



3-(2-Cloro-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (90 mg) foi preparado de acordo com o Exemplo 189 empregando-se 266 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-isopropil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 189, Etapa A) e 292 mg de ácido 2-clorofenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para C₁₆H₂₀ClN₃, 289,13; encontrado, *m/z* 290,4 [M+H]⁺, 292,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,65 - 7,63 (m, 1H), 7,58 - 7,49 (m, 2H), 7,41 - 7,39 (m, 1H), 4,66 (br s, 2H), 4,16 (m, 1H), 4,00 - 3,44 (m, 2H), 3,0 - 2,6 (m, 2H), 1,47 - 1,38 (m, 6 H).

Exemplo 252

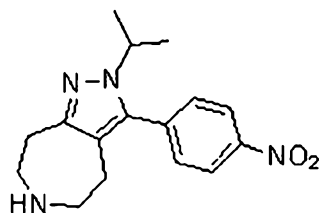


1-[4-(2-Isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azulen-3-il)-fenil]-etanona.

O composto do título (168 mg) foi preparado de acordo com o Exemplo 189 empregando-se 255 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-isopropil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 189, Etapa A) e 341 mg de ácido 4-acetilfenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para C₁₈H₂₃N₃O, 297,18; encontrado, *m/z* 298,5 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 8,17 - 8,15 (m, 1H), 7,69 - 7,67 (m, 1H), 7,51 - 7,49 (m, 1H), 7,37 - 7,35 (m, 1H), 4,65 (br s, 1H), 4,46 - 4,38 (m, 1H), 4,00 - 3,50 (m, 2H), 3,48 - 3,42 (m, 1H), 3,25 - 3,17 (m, 1H), 3,13 - 2,81 (m, 2H), 2,67 (s, 1,5H), 1,55 (s, 1,5H), 1,44 -

1,40 (m, 6 H).

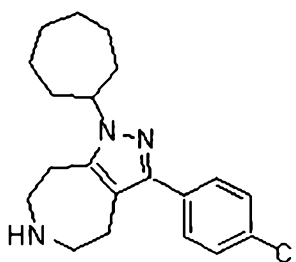
Exemplo 253



2-Isopropil-3-(4-nitro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (34 mg) foi preparado de acordo com o Exemplo 189 empregando-se 274 mg de éster de *tert*-butila de ácido 2-isopropil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 189, Etapa A) e 321 mg de ácido 4-nitrofenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para C₁₆H₂₀N₄O₂, 300,16; encontrado, *m/z* 301,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 8,42 - 8,40 (m, 2H), 7,62 - 7,60 (m, 2H), 4,37 (m, 1H), 3,43 - 3,41 (m, 2H), 3,21 - 3,18 (m, 2H), 2,82 - 2,79 (m, 2H), 1,41 (d, *J* = 8,2 Hz, 6 H).

Exemplo 254

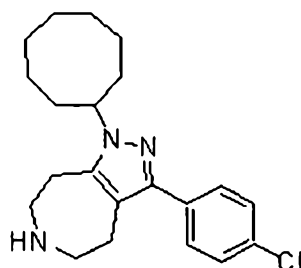


3-(4-Cloro-fenil)-1-cicloheptil-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (22 mg) foi preparado a partir de éster de *tert*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 103, Etapa B; 0,30 mmol) empregando-se cloro-cicloheptano (1,0 mmol) no lugar de cloro-ciclobutano de acordo com o Exemplo 238. A seqüência de reação da mesma forma produziu éster de *tert*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-cicloheptil-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico na etapa de alquilação. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₀H₂₆ClN₃, 343,18; encontrado, *m/z* 344,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,40 - 7,34 (m, 4H), 4,31 - 4,27 (m, 1H), 3,39 - 3,37 (m, 2H), 3,28 - 3,26 (m, 2H), 3,17 - 3,16 (m, 2H), 2,95 - 2,92 (m, 2H),

2,04 - 2,01 (m, 2H), 1,92 - 1,90 (m, 2H), 1,77 - 1,75 (m, 2H), 1,63 - 1,53 (m, 6 H).

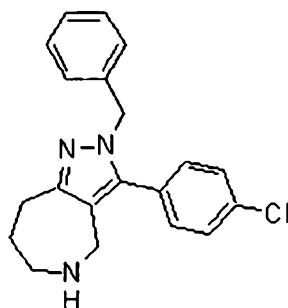
Exemplo 255



3-(4-Cloro-fenil)-1-ciclooctil-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

- 5 O composto do título (47 mg) foi preparado a partir de éster de *tert*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 103, Etapa B; 0,30 mmol) empregando-se cloro-ciclooctano (1,0 mmol) no lugar de cloro-ciclobutano de acordo com o Exemplo 238. A seqüência de reação da mesma forma produziu éster de
- 10 *tert*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2- ciclooctil-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico na etapa de alquilação. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{21}H_{28}ClN_3$, 357,20; encontrado, m/z 358,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,50 - 7,44 (m, 4H), 4,49 - 4,45 (m, 1H), 3,51 - 3,48 (m, 2H), 3,38 - 3,36 (m, 2H), 3,33 - 3,32 (m, 2H), 3,05 - 3,04 (m, 2H), 2,21 - 2,18
- 15 (m, 2H), 1,97 - 1,88 (m, 4H), 1,72 - 1,64 (m, 8H).

Exemplo 256

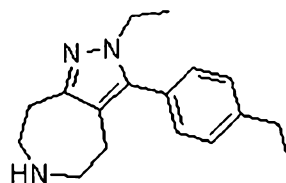


2-Benzil-3-(4-cloro-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,5-triaza-azuleno.

- O composto do título (0,023 g) foi preparado a partir de éster de *tert*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,6,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,5-triaza-azuleno-5-carboxílico (Exemplo 59, Etapa C; 0,1 g), como descrito no Exem-
- 20 plo 60. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{20}H_{20}ClN_3$, 337,13; encontra-

do, m/z 338,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,47 - 7,44 (m, 2H), 7,25 - 7,19 (m, 5 H), 6,94 - 6,92 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,21 - 3,19 (m, 2H), 2,93 - 2,90 (m, 2H), 1,93 - 1,84 (s, 2H).

Exemplo 257

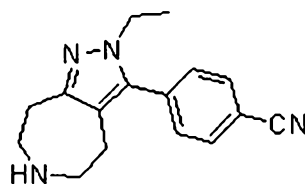


5 2-Etil-3-(4-etil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (140 mg) foi preparado de acordo com o Exemplo 193 empregando-se 213 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-etil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 193, Etapa A) e 232 mg de ácido 4-etilfenilborônico.

- 10 MS (ESI): massa exata calculada para $C_{17}H_{23}N_3$, 269,19; encontrado, m/z 270,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,40 - 7,39 (m, 2H), 7,27 - 7,26 (m, 2H), 4,65 (br s, 2H), 4,05 - 4,00 (m, 2H), 3,8 - 3,6 (m, 2H), 3,18 - 3,00 (m, 2H), 2,88 - 2,81 (m, 2H), 2,76 - 2,71 (m, 2H), 1,32 - 1,24 (m, 6 H).

Exemplo 258

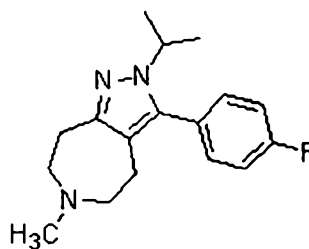


15 4-(2-Etil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azulen-3-il)-benzonitrila.

O composto do título (47 mg) foi preparado de acordo com o Exemplo 193 empregando-se 205 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-etil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 193, Etapa A) e 218 mg de ácido 4-cianofenilborônico.

- 20 MS (ESI): massa exata calculada para $C_{16}H_{18}N_4$, 266,15; encontrado, m/z 267,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,93 - 7,91 (m, 2H), 7,58 - 7,56 (m, 2H), 4,03 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,43 - 3,40 (m, 2H), 3,18 - 3,16 (m, 2H), 2,82 - 2,80 (m, 2H), 1,29 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H).

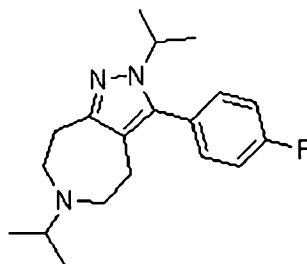
Exemplo 259



3-(4-flúor-fenil)-2-isopropil-6-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (113 mg) foi preparado a partir de 3-(4-flúor-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno (Exemplo 190) e paraformaldeído como no Exemplo 35. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{17}H_{22}FN_3$, 287,18; encontrado, m/z 288,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,42 - 7,40 (m, 2H), 7,34 - 7,30 (m, 2H), 4,42 (m, 1H), 3,77 - 3,74 (m, 1H), 3,67 - 3,62 (m, 2H), 3,36 - 3,34 (m, 1H), 3,27 - 3,21 (m, 3 H), 3,03 (s, 3 H), 2,92 - 2,89 (m, 1H), 2,80 - 2,76 (m, 1H), 1,49 - 1,29 (m, 6 H).

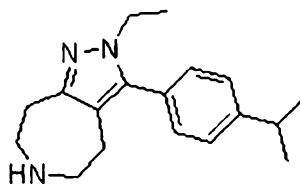
Exemplo 260



3-(4-flúor-fenil)-2,6-diisopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (92 mg) foi preparado a partir de 3-(4-flúor-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno (Exemplo 190) e acetona como no Exemplo 35. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{19}H_{26}FN_3$, 315,21; encontrado, m/z 316,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,42 - 7,39 (m, 2H), 7,33 - 7,30 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 3,78 - 3,74 (m, 2H), 3,68 - 3,63 (m, 1H), 3,36 - 3,21 (m, 4H), 2,99 - 2,94 (m, 1H), 2,80 - 2,76 (m, 1H), 1,54 - 1,37 (m, 12H).

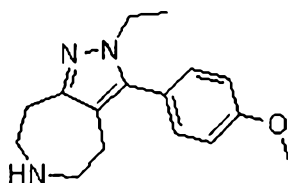
Exemplo 261



2-Etil-3-(4-isopropil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (131 mg) foi preparado de acordo com o Exemplo 193 empregando-se 205 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-etil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 193, Etapa A) e 245 mg de ácido 4-isopropilfenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para C₁₈H₂₅N₃, 283,20; encontrado, *m/z* 284,5 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,48 - 7,46 (m, 2H), 7,34 - 7,33 (m, 2H), 4,12 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,50 - 3,45 (m, 2H), 3,36 - 3,33 (m, 2H), 3,27 - 3,25 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,87 - 2,85 (m, 2H), 1,34 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H), 1,31 (d, *J* = 6,9 Hz, 6 H).

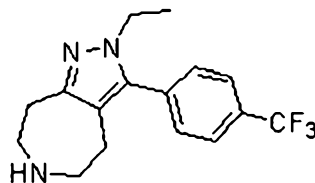
Exemplo 262



2-Etil-3-(4-metóxi-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (134 mg) foi preparado de acordo com o Exemplo 193 empregando-se 219 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-etil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 193, Etapa A) e 241 mg de ácido 4-metoxifenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para C₁₆H₂₁N₃O, 271,17; encontrado, *m/z* 272,5 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,36 - 7,33 (m, 2H), 7,15 - 7,12 (m, 2H), 4,12 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,88 (s, 3 H), 3,49 - 3,47 (m, 2H), 3,36 - 3,34 (m, 2H), 3,28 - 3,25 (m, 2H), 2,88 - 2,85 (m, 2H), 1,35 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H).

Exemplo 263

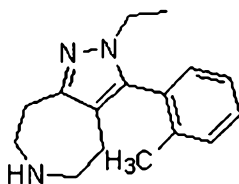


2-Etil-3-(4-trifluorometil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

Etapa A. Éster de *terc*-butila de ácido 2-etil-3-(4-trifluorometil-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico. Em um frasco de base arredondada de 25 mL foi adicionado 216 mg éster de *terc*-butila de ácido de 2-etil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 193, Etapa A), 139 mg de ácido 4-trifluorometilfenilborônico, 17 mg de Bu₄N⁺Br⁻, 6 mg de dppf e 17 mg de Pd-Cl₂(dppf). Tolueno (5 mL) foi adicionado, seguido por 0,8 mL de 2 M de Na₂CO₃ aquoso e a mistura foi aquecida a 120°C durante 12 horas sob N₂. A mistura foi filtrada através de terra diatomácea e o filtrado foi concentrado em vácuo para proporcionar 294 mg de óleo viscoso marrom escuro. A cromatografia em SiO₂ (0 a 25% de EtOAc/hexanos) forneceu 177 mg do produto desejado. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₁H₂₆F₃N₃O₂, 409,20; encontrado, *m/z* 410,5 [M+H]⁺.

Etapa B. O composto do título (149 mg) foi preparado de acordo com o Exemplo 43, Etapa E. MS (ESI): massa exata calculada para C₁₆H₁₈F₃N₃, 309,15; encontrado, *m/z* 310,5 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,90 - 7,89 (m, 2H), 7,65 - 7,63 (m, 2H), 4,67 (br s, 2H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,00 - 3,56 (m, 2H), 3,36 - 3,24 (m, 2H), 2,95 - 2,85 (m, 2H), 1,33 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H).

Exemplo 264

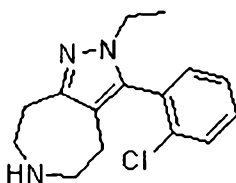


2-Etil-3-o-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (138 mg) foi preparado de acordo com o Exemplo 263 empregando-se 206 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-etil-

3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2H- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 193, Etapa A) e 95 mg de ácido 2-metilfenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{16}H_{21}N_3$, 255,17; encontrado, m/z 256,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,49 - 7,42 (m, 2H), 7,38 - 7,35 (m, 1H), 7,25 - 7,24 (m, 1H), 4,69 (br s, 2H), 4,03 - 3,17 (m, 5 H), 2,76 - 2,68 (m, 2H), 2,15 (s, 3 H), 1,28 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H).

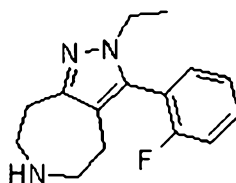
Exemplo 265



3-(2-Cloro-fenil)-2-etil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (73 mg) foi preparado de acordo com o Exemplo 263 empregando-se 227 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-etil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2H- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 193, Etapa A) e 120 mg de ácido 2-clorofenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{15}H_{18}ClN_3$, 275,12; encontrado, m/z 276,4 $[M+H]^+$, 278,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,64 - 7,62 (m, 1H), 7,58 - 7,48 (m, 2H), 7,41 - 7,39 (m, 1H), 3,97 - 3,86 (m, 2H), 3,44 - 3,42 (m, 2H), 3,20 - 3,17 (m, 2H), 2,70 - 2,63 (m, 2H), 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H).

Exemplo 266

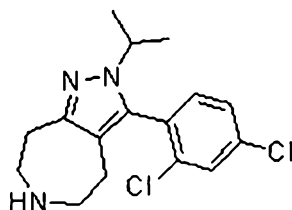


2-Etil-3-(2-flúor-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (121 mg) foi preparado de acordo com o Exemplo 263 empregando-se 205 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-etil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2H- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 193, Etapa A) e 97 mg de ácido 2-fluorofenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{15}H_{18}FN_3$, 259,15; encontrado, m/z 260,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 3 H), 4,01 - 3,91 (m, 2H), 3,43 - 3,41 (m, 2H), 3,18 - 3,16 (m, 2H), 2,79 -

2,73 (m, 2H), 1,28 (t, $J = 9,0$ Hz, 3 H).

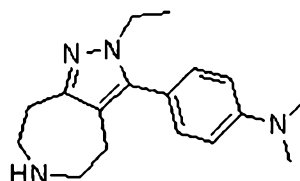
Exemplo 267



3-(2,4-Dicloro-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (37 mg) foi preparado de acordo com o Exemplo 189 empregando-se 230 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-isopropil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 189, Etapa A) e 308 mg de ácido 2,4-diclorofenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{16}H_{19}Cl_2N_3$, 323,10; encontrado, m/z 324,4 $[M+H]^+$, 326,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,73 - 7,72 (m, 1H), 7,54 - 7,51 (m, 1H), 7,37 - 7,35 (m, 1H), 4,65 (br s, 1H), 4,11 - 4,05 (m, 1H), 3,43 - 3,40 (m, 2H), 3,29 - 3,16 (m, 3 H), 2,70 - 2,63 (m, 2H), 1,39 - 1,32 (m, 6 H).

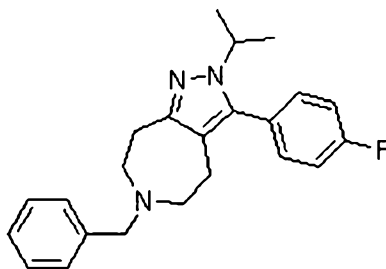
Exemplo 268



[4-(2-Etil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azulen-3-il)-fenil]-dimetil-amina.

O composto do título (57 mg) foi preparado de acordo com o Exemplo 263 empregando-se 205 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-etil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 193, Etapa A) e 115 mg de ácido 4-dimetilaminofenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{17}H_{24}N_4$, 284,20; encontrado, m/z 285,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,87 - 7,85 (m, 2H), 7,65 - 7,63 (m, 2H), 4,67 (br s, 2H), 4,06 (q, $J = 9,0$ Hz, 2H), 4,00 - 3,62 (m, 2H), 3,36 (s, 6 H), 3,32 - 3,29 (m, 2H), 3,18 - 2,81 (m, 2H), 1,31 (t, $J = 9,0$ Hz, 3 H).

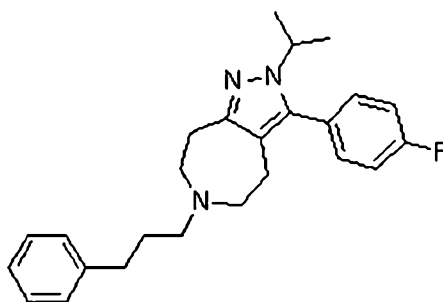
Exemplo 269



6-Benzil-3-(4-fluor-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (115 mg) foi preparado a partir de 3-(4-fluor-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno (Exemplo 190) e benzaldeído como no Exemplo 35. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{23}H_{26}FN_3$, 363,21; encontrado, m/z 364,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,58 - 7,55 (m, 2H), 7,53 - 7,51 (m, 3 H), 7,37 - 7,33 (m, 2H), 7,31 - 7,27 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,34 (m, 1H), 3,80 - 3,75 (m, 1H), 3,68 - 3,64 (m, 1H), 3,35 - 3,16 (m, 4H), 2,83 - 2,80 (m, 2H), 1,38 (t, J = 6,7 Hz, 6 H).

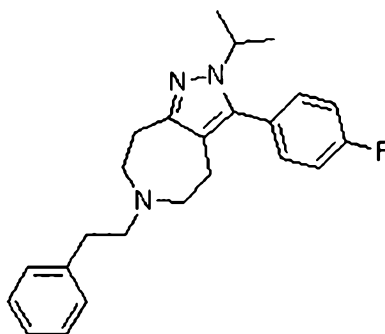
Exemplo 270



3-(4-fluor-fenil)-2-isopropil-6-(3-fenil-propil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (142 mg) foi preparado a partir de 3-(4-fluor-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno (Exemplo 190) e 3-fenil-propionaldeído como no Exemplo 35. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{25}H_{30}FN_3$, 391,24; encontrado, m/z 392,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,45 - 7,41 (m, 2H), 7,35 - 7,26 (m, 6 H), 7,22 - 7,19 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,79 - 3,76 (m, 1H), 3,67 - 3,63 (m, 1H), 3,46 - 3,43 (m, 1H), 3,35 - 3,29 (m, 5 H), 2,90 - 2,87 (m, 1H), 2,83 - 2,73 (m, 3 H), 2,19 - 2,12 (m, 2H), 1,44 (t, J = 6,7 Hz, 6 H).

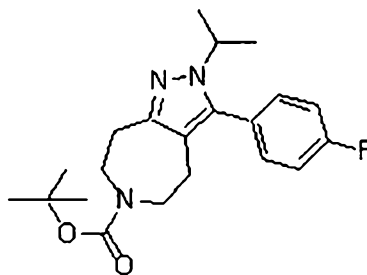
Exemplo 271



3-(4-flúor-fenil)-2-isopropil-6-fenetil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (104 mg) foi preparado a partir de 3-(4-flúor-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno (Exemplo 190) e fenilacetaldéido como no Exemplo 35. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{24}H_{28}FN_3$, 377,23; encontrado, m/z 378,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,41 - 7,27 (m, 9H), 4,39 (m, 1H), 3,88 - 3,84 (m, 1H), 3,73 - 3,71 (m, 1H), 3,56 - 3,52 (m, 3 H), 3,45 - 3,20 (m, 3 H), 3,17 - 3,14 (m, 2H), 2,89 - 2,84 (m, 2H), 1,41 (t, $J = 6,6$ Hz, 6 H).

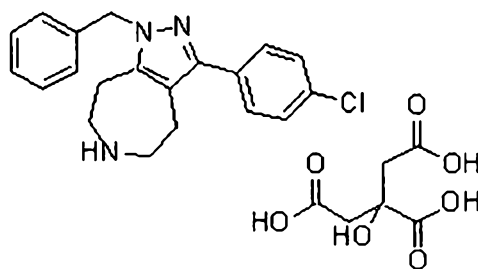
Exemplo 272



Éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-flúor-fenil)-2-isopropil-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico.

Este composto foi obtido como um intermediário na seqüência descrita para o Exemplo 190. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{21}H_{28}FN_3O_2$, 373,46; encontrado, m/z 374,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,24 - 7,13 (m, 4H), 4,24 (m, 1H), 3,62 - 3,55 (m, 2H), 3,49 - 3,42 (m, 2H), 3,01 - 2,93 (m, 2H), 2,52 - 2,44 (m, 2H), 1,50 - 1,45 (m, 9H), 1,39 (d, $J = 6,9$ Hz, 6 H).

Exemplo 273



Sal de citrato de 1-benzil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

- Etapa A. Éster de 4-etila de éster de 1-terc-butila de 5-oxo-azepano- 1,4-
 5 dicarboxílico. Um frasco de base arredondada com três gargalos, de 500 mL, estimulado com N₂, seco, equipado com uma barra de agitação magnética, foi carregado com éster de *terc*-butila de ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico (20 g, 0,10 mol) e BF₃•Et₂O (14 mL, 0,11 mol) em Et₂O (200 mL) e a mistura foi resfriada a -5°C. Lentamente, diazoacetato de etila (13,7 mL, 0,13 mol) foi
 10 adicionado durante um período de 1 hora causando evolução de gás vigorosa. A temperatura interna foi mantida entre 0°C e -5°C durante a adição. A reação foi agitada durante 1 hora a 0°C, em seguida lentamente extinguiu com 30% de Na₂CO₃ aquoso a 0°C. O pH foi ajustado para entre 7 e 8 e em seguida H₂O (30 mL) foi adicionado à mistura. A camada orgânica foi extraída com EtOAc (2 x 75 mL), seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada em um
 15 óleo laranja. O óleo bruto foi purificado por cromatografia de filtração (SiO₂: 14 cm de OD, 8 cm em altura; 10 a 30% de EtOAc/hexanos) para recuperar o composto do título como óleo amarelo claro (85%). MS (ESI): massa exata calculada para C₁₄H₂₃NO₅; encontrado, *m/z* nenhum, instável. HPLC (Método B): R_t = 8,53 minutos. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 4,25 - 2,03 (m, 11 H), 1,47 - 1,45 (d, *J* = 7,8 Hz, 9H), 1,31 - 1,24 (m, 3 H).

- Etapa B. Éster de *terc*-butila de ácido 3-oxo-2,3,4,5,7,8-hexahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico. Em um frasco de base arredondada com um gargalo, de 1 L, equipado com uma barra de agitação magnética foi combi-
 25 nado éster de 4-etila de éster de 1-terc-butila de 5-oxo-azepano-1,4-dicarboxílico (24,42 g, 85,0 mmoles) e hidrazina (3,0 mL, 0,095 mol) em EtOH (250 mL). A mistura de reação resultante foi aquecida em refluxo duran-

te 4 horas, em seguida foi concentrada para fornecer o pirazol desejado como um sólido branco em 95% de rendimento bruto. O pirazol bruto foi empregado na próxima etapa sem outra purificação. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{12}H_{19}N_3O_3$, 253,14; encontrado, m/z 254,1 $[M+H]^+$. HPLC (Método B): R_t = 6,48 minutos. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 3,64 - 3,54 (m, 4H), 2,91 - 2,86 (m, 2H), 2,70 - 2,65 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

Etapa C. Éster de *terc*-butila de ácido 3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico. Em um frasco de base arredondada com um gargalo, de 250 mL, equipado com uma barra de agitação magnética, N-feniltrifluorometanossulfonimida (50 g, 0,14 mol) foi suspenso em 100 mL de piridina e em seguida éster de *terc*-butila de ácido 3-oxo-2,3,4,5,7,8-hexahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (35,4 g, 0,14 mol) foi adicionado como um sólido em temperatura ambiente. A mistura de reação formou uma solução homogênea depois de 1 hora e a agitação foi continuada durante a noite em temperatura ambiente (15 horas). O solvente foi evaporado sob vácuo e em seguida o resíduo foi dividido entre Et_2O (500 mL) e 1 M de K_2CO_3 aquoso (300 mL). A camada orgânica foi separada e lavada com K_2CO_3 aquoso (1 mol/L, 300 mL) três vezes e em seguida com salmoura (200 mL) uma vez, seca em $MgSO_4$ e evaporada para proporcionar o produto como um sólido branco (50,2 g, 0,13 mol, 93%) que foi empregado na próxima reação sem outra purificação. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{13}H_{18}F_3N_3O_5S$, 385,09; m/z encontrado, 384,0 $[M-H]^-$. HPLC (Método B): R_t = 9,55 minutos. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 9,52 (s, 1H), 3,70 - 3,50 (m, 4H), 3,00 - 2,85 (m, 2H), 2,70 - 2,60 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

Etapa D. Éster de *terc*-butila de ácido 1-benzil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico. Em um frasco de base arredondada com três gargalos, de 1 L, contendo uma barra de agitação magnética, éster de *terc*-butila de ácido 3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (48 g, 0,125 mol) foi dissolvido em 500 mL de THF seco sob N_2 . A solução foi resfriada a 0°C e *t*-butóxido de potássio (15,4 g, 0,137 mol) foi adicionado em porções como

sólido. A mistura de reação foi agitada durante 10 minutos para formar uma solução clara, homogênea. Brometo de benzila (23,4 g, 0,137 mol) foi adicionado através de um funil de adição durante 10 minutos. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite (15 horas). O solvente foi evaporado e o resíduo foi redissolvido em EtOAc (300 mL). A camada orgânica foi lavada com H₂O (2x200 mL) e em seguida com salmoura (200 mL), seca em MgSO₄, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por filtração com almofada através de um tampão de SiO₂ para proporcionar o produto puro como um sólido branco (44,5 g, 94 mmoles, 75%). MS (ESI): massa exata calculada para C₂₀H₂₄F₃N₃O₅S, 475,14; encontrado, *m/z* 476,2 [M+H]⁺. HPLC (Método B): R_t = 10,90 minutos. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,40 - 7,25 (m, 5 H), 7,10 - 7,05 (m, 2H), 5,22 - 5,15 (m, 2H), 3,60 - 3,50 (m, 4H), 2,80 - 2,60 (m, 4H), 1,47 - 1,42 (m, 9H).

Etapa E. 2-(4-Cloro-fenil)-benzo[1,3,2]dioxaborol. Em um frasco de base arredondada com um gargalo, de 250 mL, equipado com uma armadilha de Dean-Stark e um condensador, a solução de reação de ácido 4-clorofenilborônico (17,5 g, 0,112 mol) e catecol (12,3 g, 0,112 mol) em tolueno (150 mL) foi aquecida em refluxo durante 4 horas. A solução foi resfriada em temperatura ambiente e um sólido branco precipitou-se. O solvente foi evaporado e o produto bruto (25,8 g, 0,112 mol, 100%) foi empregado como tal na próxima reação sem outra purificação. HPLC (Método B): R_t = 6,00 e 7,50 minutos. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,01 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,34 - 7,29 (m, 2H), 7,15 - 7,11 (m, 2H).

Etapa F. Éster de *tert*-butila de ácido 1-benzil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico. Em um frasco de base arredondada com três gargalos de 1 L, foi adicionado Pd(dppf)Cl₂ (2,8 g, 3,4 mmoles), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,96 g, 1,73 mmol), Bu₄N⁺Br⁻ (2,78 g, 8,6 mmoles), Na₂CO₃ (36,5 g, 344 mmoles) e 2-(4-cloro-fenil)-benzo[1,3,2]dioxaborol (23,8 g, 103 mmoles), sob N₂. Uma solução de éster de *tert*-butila de ácido 1-benzil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (41 g, 86 mmoles) em tolueno (250 mL) foi adicionado, seguida pela adição de H₂O (250 mL) por se-

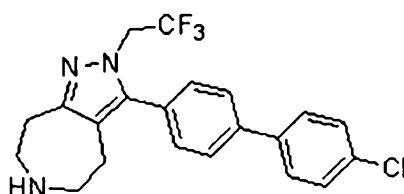
ringa. A mistura de reação foi agitada em refluxo durante 3 horas e em seguida foi resfriada em temperatura ambiente. A camada orgânica foi diluída com EtOAc (200 mL) e em seguida foi lavado com 1 M de K_2CO_3 aquoso até que a cor da camada aquosa estabilizasse. A camada orgânica foi lavada com salmoura (200 mL), seca em $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O produto bruto desta maneira obtido foi filtrado com almofada através de tampão curto de SiO_2 para proporcionar o composto do título (34,5, 79 mmoles, 92%) como um sólido branco. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{25}H_{28}ClN_3O_2$, 437,19; encontrado, m/z 438,1, $[M+H]^+$. HPLC (Método B): R_t = 10,89 minutos. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,50 - 7,45 (m, 2H), 7,40 - 7,36 (m, 2H), 7,36 - 7,25 (m, 3 H), 7,13 - 7,10 (m, 2H), 5,35 - 5,33 (m, 2H), 3,56 - 3,50 (m, 4H), 2,83 - 2,75 (m, 4H), 1,28 - 1,25 (m, 9H).

Etapa G. 1-Benzil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno. Em um frasco de base arredondada com um gargalos de 500 mL, éster de *terc*-butila de ácido 1-benzil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (34 g, 77 mmoles) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (100 mL). Ácido trifluoroacético (70 mL) foi adicionado cuidadosamente. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente foi evaporado e o resíduo foi redissolvido em CH_2Cl_2 (200 mL). Solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada foi adicionada lentamente até que a evolução de $-CO_2$ cessasse. A camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (2 x 200 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, seca em $MgSO_4$, filtradas e concentradas. O produto bruto foi recristalizado a partir de EtOAc quente para proporcionar o produto puro como um sólido branco (24 g, 71 mmoles, 91%). MS (ESI): massa exata calculada para $C_{20}H_{20}ClN_3$, 337,13; encontrado, m/z 338,3 $[M+H]^+$. HPLC (Método B): R_t = 7,53 minutos. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,48 - 7,44 (m, 2H), 7,44 - 7,38 (m, 3 H), 7,38 - 7,27 (m, 3 H), 7,14 - 7,06 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 3,30 - 3,16 (m, 4H), 3,10 - 2,98 (m, 4H).

Etapa H. Sal de citrato de 1-benzil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno. Em um frasco de base arredondada com um gargalos de 500 mL, 1-benzil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro- 1,2,6-triaza-

azuleno 7 (10 g, 30 mmoles) foi suspenso em MeOH (70 mL) e a mistura foi aquecida até que uma solução homogênea formasse. Uma solução de monidrato de ácido cítrico (7,5 g, 36 mmoles) em MeOH (10 mL) foi adicionada em gotas. A solução homogênea resultante foi aquecida em refluxo durante 20 minutos e em seguida foi resfriada em temperatura ambiente. O solvente foi evaporado para formar um óleo. O óleo foi diluído com EtOAc (200 mL) e a mistura foi aquecida em refluxo. A esta solução quente, MeOH foi lentamente adicionado para formar uma suspensão. O suspensão foi resfriada em temperatura ambiente e os sólidos precipitados foram coletados por filtração, lavados com EtOAc e secos sob vácuo para proporcionar o sal de citrato (relação de 1 : 1 com base em análise por ^1H NMR, 9,1 g). O filtrado foi concentrado e o procedimento anterior para formar o sal de citrato foi repetido adicionando outro 0,5 equivalente de ácido cítrico para proporcionar outros 2 g de produto. O rendimento combinado foi 71%. ^1H NMR (500 MHz, D_2O): 7,35 - 7,22 (m, 4H), 7,22 - 7,15 (m, 3 H), 7,0 - 6,92 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 3,22 - 3,14 (m, 4H), 3,0 - 2,92 (m, 2H), 2,88 - 2,80 (m, 2H), 2,69 (d, J = 15 Hz, 2H), 2,57 (d, J = 15 Hz, 2H).

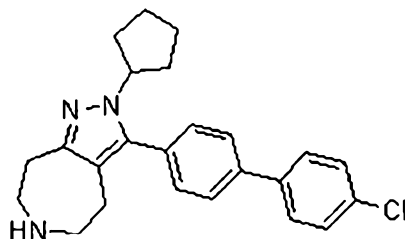
Exemplo 274



3-(4'-Cloro-bifenil-4-il)-2-(2,2,2-trifluór-etil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (18 mg) foi da mesma forma obtido a partir do Exemplo 187, Etapa B. MS (ESI): massa exata calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{N}_3$, 405,12; encontrado, m/z 406,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 408,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,74 - 7,72 (m, 2H), 7,61 - 7,59 (m, 2H), 7,41 - 7,35 (m, 4H), 4,70 - 4,55 (m, 3 H), 3,85 - 3,30 (m, 3 H), 3,25 - 3,05 (m, 2H), 2,82 - 2,74 (m, 2H).

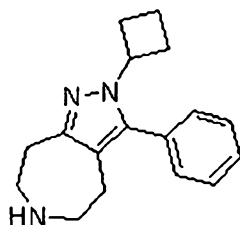
Exemplo 275



3-(4'-Cloro-bifenil-4-il)-2-ciclopentil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (33 mg) foi da mesma forma obtido a partir do Exemplo 181. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{24}H_{26}ClN_3$, 391,18; encontrado, m/z 392,1 $[M+H]^+$, 394,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,81 - 7,80 (m, 2H), 7,70 - 7,68 (m, 2H), 7,50 - 7,41 (m, 4H), 4,65 - 4,53 (m, 3 H), 3,85 - 3,67 (m, 2H), 3,30 - 3,10 (m, 2H), 2,88 (br s, 2H), 2,01 - 1,91 (m, 6 H), 1,63 - 1,60 (m, 2H).

10 Exemplo 276



2-Ciclobutil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

Etapa A. Éster de *terc*-butila de ácido 2-ciclobutil-3-

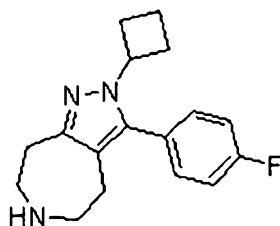
trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2H- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico. O triflato desejado foi preparado como na Etapas A e B do E-

15 xemplo 176, empregando-se cloridrato de ciclobutilidrazina (feito a partir de ciclobutanona como mostrado no Exemplo 177, Etapa A) no lugar de fenilidrazina e t-butanol no lugar de EtOH, com a adição de 3 equiv de trietilamina.

Etapa B. O composto do título (118 mg) foi preparado de acordo com o Ex-
20 xemplo 263 empregando-se 189 mg do produto da Etapa A e 73 mg de ácido do fenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{17}H_{21}N_3$, 267,17; encontrado, m/z 268,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,60 - 7,50 (m, 3 H), 7,34 - 7,30 (m, 2H), 4,71 - 4,63 (m, 2H), 4,00 - 3,40 (m, 2H), 3,24 - 3,22

(m, 3 H), 3,00 - 2,80 (m, 2H), 2,68 - 2,59 (m, 2H), 2,30 - 2,24 (m, 2H), 2,30 - 2,24 (m, 2H), 1,84 - 1,71 (m, 2H).

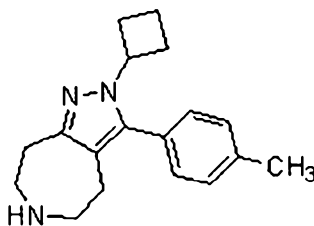
Exemplo 277



2-Ciclobutil-3-(4-flúor-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

- 5 O composto do título (122 mg) foi preparado de acordo com o Exemplo 263 empregando-se 198 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-ciclobutil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 276, Etapa A) e 88 mg de ácido 4-fluorofenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para C₁₇H₂₀FN₃, 285,16; encontrado, *m/z* 286,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,35 - 7,27 (m, 4H), 4,65 - 4,59 (m, 2H), 3,95 - 3,3,40 (m, 2H), 3,32 - 3,05 (m, 3 H), 3,00 - 2,75 (m, 2H), 2,67 - 2,59 (m, 2H), 2,29 - 2,23 (m, 2H), 1,84 - 1,73 (m, 2H).
- 10

Exemplo 278

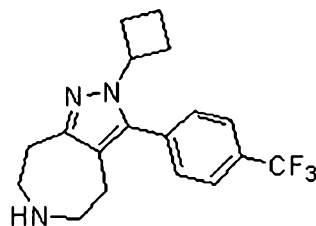


- 15 2-Ciclobutil-3-*p*-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

- O composto do título (117 mg) foi preparado de acordo com o Exemplo 263 empregando-se 192 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-ciclobutil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 276, Etapa A) e 83 mg de ácido 4-metilfenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para C₁₈H₂₃N₃, 281,19; encontrado, *m/z* 282,5 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,41 - 7,32 (m, 2H), 7,23 - 7,13 (m, 2H), 4,71 - 4,65 (m, 2H), 4,00 - 3,41 (m, 2H), 3,32 - 3,05 (m, 3 H), 2,95 - 2,79 (m, 2H), 2,67 - 2,58 (m, 2H), 2,43 (s, 3 H), 2,28 - 2,23
- 20

(m, 2H), 1,84 - 1,71 (m, 2H).

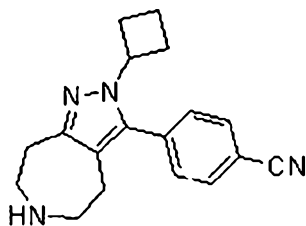
Exemplo 279



2-Ciclobutil-3-(4-trifluorometil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

- 5 O composto do título (73 mg) foi preparado de acordo com o Exemplo 263 empregando-se 201 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-ciclobutil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 276, Etapa A) e 122 mg de ácido 4-trifluorometilfenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para
- 10 $C_{18}H_{20}F_3N_3$, 335,16; encontrado, m/z 336,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,86 - 7,85 (m, 2H), 7,52 - 7,50 (m, 2H), 4,65 - 4,58 (m, 1H), 3,45 - 3,41 (m, 2H), 3,22 - 3,20 (m, 2H), 2,81 - 2,79 (m, 2H), 2,67 - 2,62 (m, 2H), 2,30 - 2,24 (m, 2H), 1,84 - 1,74 (m, 2H).

Exemplo 280

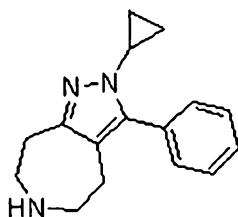


- 15 4-(2-Ciclobutil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azulen-3-il)-benzonitrila

O composto do título (28 mg) foi preparado de acordo com o Exemplo 263 empregando-se 172 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-ciclobutil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 276, Etapa A) e 172 mg de ácido 4-cianofenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{18}H_{20}N_4$, 292,17; encontrado, m/z 293,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,92 - 7,90 (m, 2H), 7,50 - 7,48 (m, 2H), 4,65 - 4,58 (m, 1H), 3,42 - 3,40 (m, 2H), 3,21 - 3,19 (m, 2H), 2,81 - 2,78 (m, 2H), 2,66 - 2,62 (m, 2H), 2,30 - 2,25 (m, 2H), 1,85 -

1,74 (m, 2H).

Exemplo 281



2-Ciclopropil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

Etapas A. Éster de *tert*-butila de ácido *N'*-ciclopropil-hidrazinacarboxílico. Em

- 5 uma solução de 1,37 g de éster de *tert*-butila de ácido 3-(4-ciano-fenil)-oxaziridina-2-carboxílico em Et₂O (8 mL) foi adicionado 1,2 mL de ciclopropilamina. A mistura foi envelhecida durante 2 horas e em seguida concentrada em vácuo. A cromatografia em SiO₂ (0 a 25% de EtOAc/hexanos) forneceu um sólido de amarelo pálido impuro que foi sublimado sob vácuo elevado em
- 10 um banho de óleo a 50°C para proporcionar 641 mg do composto desejado. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 6,31 (br s, 1H), 3,49 (br s, 1H), 2,74 (br s, 1H), 1,48 (s, 9H), 0,52 - 0,48 (m, 4H).

Etapas B. Cloridrato de ciclopropil-hidrazina. Em uma solução do produto da

- Etapas A (636 mg) em CH₂Cl₂ (10 mL) foram adicionados 9 mL de 4,0 M de
- 15 HCl em 1,4-dioxano. A mistura foi envelhecida durante 12 horas e em seguida concentrada em vácuo para fornecer 507 mg do composto do título. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 2,61 - 2,57 (m, 1H), 0,71 - 0,59 (m, 4H).

Etapas C. Éster de *tert*-butila de ácido 2-ciclopropil-3-

trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-

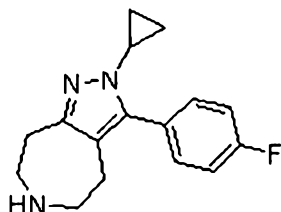
- 20 carboxílico. O triflato desejado foi preparado como na Etapas A e B do Exemplo 176, empregando-se cloridrato de ciclopropil-hidrazina no lugar de fenilidrazina e *t*-butanol no lugar de EtOH, com a adição de 3 equiv. de trietilamina.

Etapas D. O composto do título (128 mg) foi preparado de acordo com o E-

- 25 xemplo 263 empregando-se 208 mg de éster de *tert*-butila de ácido 2-ciclopropil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico e 84 mg de ácido fenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para C₁₆H₁₉N₃, 253,16; encontrado, *m/z* 254,4 [M+H]⁺. ¹H NMR

(500 MHz, CD₃OD) : 7,57 - 7,44 (m, 5 H), 3,57 - 3,54 (m, 1H), 3,42 - 3,40 (m, 2H), 3,17 - 3,14 (m, 2H), 2,93 - 2,84 (m, 2H), 0,91 - 0,85 (m, 4H).

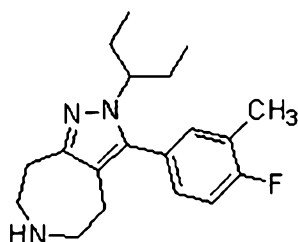
Exemplo 282



2-Ciclopropil-3-(4-flúor-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

- 5 O composto do título (134 mg) foi preparado de acordo com o Exemplo 281 empregando-se 200 mg de éster de *tert*-butila de ácido 2-ciclopropil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 281, Etapa C) e 92 mg de ácido 4-fluorofenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para C₁₆H₁₈FN₃, 271,15; encontrado, *m/z* 272,5 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,51 - 7,47 (m, 2H), 7,31 - 7,27 (m, 2H), 3,55 - 3,51 (m, 1H), 3,41 - 3,39 (m, 2H), 3,23 - 3,14 (m, 2H), 3,00 - 2,83 (m, 2H), 0,93 - ,084 (m, 4H).
- 10

Exemplo 283

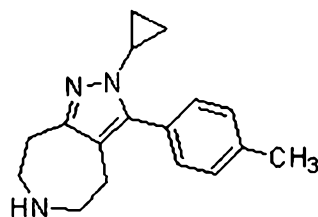


- 2-(1-Etil-propil)-3-(4-flúor-3-metil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.
- 15

- O composto do título (34 mg) foi preparado de acordo com o Exemplo 183 empregando-se 59 mg de éster de *tert*-butila de ácido 2-(1-etil-propil)-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 183, Etapa A) e 19 mg de ácido 4-flúor-3-metilfenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para C₁₉H₂₆FN₃, 315,21; encontrado, *m/z* 316,5 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,27 - 7,18 (m, 3 H), 4,69 - 4,65 (m, 1H), 3,93 - 3,89 (m, 1H), 3,50 - 3,27 (m, 5 H), 3,00 - 2,80 (m, 2H), 2,35 (s, 3 H), 1,95 - 1,87 (m, 2H), 1,83 - 1,76 (m, 2H), 0,81 -
- 20

0,68 (m, 6 H).

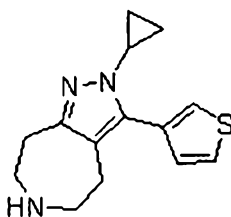
Exemplo 284



2-Ciclopropil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (133 mg) foi preparado de acordo com o Exemplo 281 empregando-se 200 mg de éster de *tert*-butila de ácido 2-ciclopropil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2H- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 281, Etapa C) e 90 mg de ácido 4-metilfenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{17}H_{21}N_3$, 267,17; encontrado, m/z 268,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,42 - 7,34 (m, 4H), 4,68 - 4,65 (m, 2H), 3,80 - 3,30 (m, 6 H), 2,97 (br s, 2H), 2,44 (s, 3 H), 0,94 - 0,91 (m, 4H).

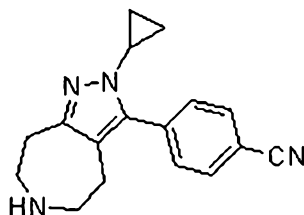
Exemplo 285



2-Ciclopropil-3-tiofen-3-il-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (134 mg) foi preparado de acordo com o Exemplo 281 empregando-se 200 mg de éster de *tert*-butila de ácido 2-ciclopropil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2H- 1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 281, Etapa C) e 84 mg de ácido 3-tiofenoborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{14}H_{17}N_3S$, 259,11; encontrado, m/z 260,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,64 - 7,63 (m, 2H), 7,31 - 7,29 (m, 1H), 4,65 (br s, 1H), 3,70 - 3,60 (br s, 1H), 3,57 - 3,52 (m, 1H), 3,40 - 3,38 (m, 1H), 3,19 (br s, 1H), 3,13 - 3,11 (m, 1H), 2,99 - 2,96 (m, 1H), 2,91 - 2,89 (m, 1H), 0,93 - 0,88 (m, 4H).

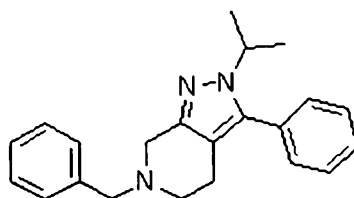
Exemplo 286



4-(2-Ciclopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azulen-3-il)-benzonitrila.

O composto do título (91 mg) foi preparado de acordo com o Exemplo 281 empregando-se 200 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-ciclopropil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 281, Etapa C) e 97 mg de ácido 4-cianofenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{17}H_{18}N_4$, 278,15; encontrado, m/z 279,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,94 - 7,92 (m, 2H), 7,71 - 7,70 (m, 2H), 4,66 (br s, 1H), 3,71 - 3,68 (m, 1H), 3,47 (br s, 1H), 3,39 - 3,19 (m, 4H), 3,01 - 2,88 (m, 2H), 0,96 - 0,90 (m, 4H).

Exemplo 287

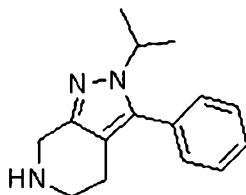


6-Benzil-2-isopropil-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazol[3,4-c]piridina.

Etapa A. Éster de 6-benzil-2-isopropil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazol[3,4-c]piridin-3-ila de ácido trifluór-metanossulfônico. O triflato desejado foi preparado como na Etapa A do Exemplo 189, empregando-se éster de etila de ácido 1-benzil-3-oxo-piperidina-4-carboxílico no lugar do produto do Exemplo 59, Etapa A.

Etapa B. O composto do título (54 mg) foi preparado como no Exemplo 263 empregando-se 200 mg de éster de 6-benzil-2-isopropil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazol[3,4-c]piridin-3-ila de ácido trifluór-metanossulfônico e 85 mg de ácido fenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{22}H_{25}N_3$, 331,20; encontrado, m/z 332,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,60 - 7,48 (m, 7 H), 7,39 - 7,37 (m, 2H), 4,59 - 4,48 (m, 3 H), 4,44 - 4,34 (m, 2H), 3,81 - 3,79 (m, 1H), 3,46 - 3,40 (m, 1H), 2,94 - 2,84 (m, 2H), 1,46 - 1,29 (m, 6 H).

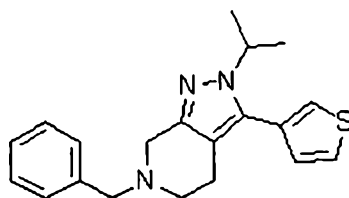
Exemplo 288



2-Isopropil-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazol[3,4-c]piridina.

Em uma solução do composto (98 mg) do Exemplo 287, Etapa B em 5 mL de EtOH foi adicionado 98 mg de 10% de Pd/C seguidos por 0,14 mL de 1,4-cicloexadieno. A mistura foi colocada sob N₂ e aquecida em um banho de óleo a 80°C durante 5 horas. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado em vácuo fornecer 67 mg de óleo incolor viscoso. A cromatografia em SiO₂ (0 a 8% de 2 M de NH₃ em MeOH/EtOAc) proporcionou 59 mg do composto do título. O produto (59 mg) foi dissolvido em Et₂O e tratado com 1,0 M de HCl em excesso em Et₂O durante 30 minutos. O solvente foi removido em vácuo para proporcionar 68 mg do sal de HCl correspondente. MS (ESI): massa exata calculada para C₁₅H₁₉N₃, 241,16; encontrado, *m/z* 242,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,57 - 7,48 (m, 3 H), 7,38 - 7,36 (m, 2H), 4,53 (m, 1H), 4,40 - 4,32 (m, 2H), 3,47 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,82 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,41 (d, *J* = 6,7 Hz, 6 H).

Exemplo 289

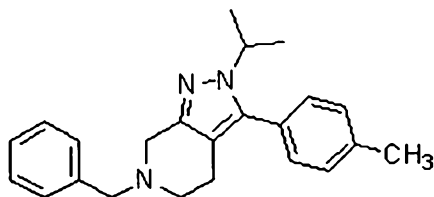


6-Benzil-2-isopropil-3-tiofen-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazol[3,4-c]piridina.

O composto do título (69 mg) foi preparado de acordo com o Exemplo 287 empregando-se 300 mg de ácido de trifluor-metanossulfônico éster de 6-benzil-2-isopropil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazol[3,4-c]piridin-3-ila éster e 133 mg de ácido 3-tiofenoborônico. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₀H₂₃N₃S, 337,16; encontrado, *m/z* 338,5 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,66 - 7,65 (m, 1H), 7,60 - 7,57 (m, 3 H), 7,55 - 7,53 (m, 3 H), 7,21 - 7,20 (m, 1H), 4,65 - 4,52 (m, 3 H), 4,42 - 4,33 (m, 2H), 3,82 - 3,79 (m, 1H),

3,44 - 3,40 (m, 1H), 2,94 - 2,91 (m, 2H), 1,46 - 1,35 (m, 6 H).

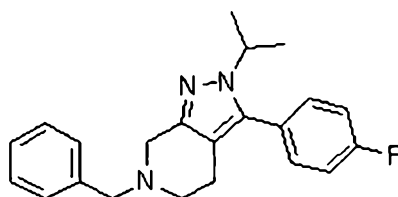
Exemplo 290



6-Benzil-2-isopropil-3-p-tolil-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pirazol[3,4-c]piridina.

O composto do título (67 mg) foi preparado de acordo com o Exemplo 287 empregando-se 300 mg de éster de 6-benzil-2-isopropil-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pirazol[3,4-c]piridin-3-ila e 141 mg de ácido 4-metilfenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{23}H_{27}N_3$, 345,22; encontrado, m/z 346,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,60 - 7,58 (m, 2H), 7,54 - 7,53 (m, 3 H), 7,37 - 7,35 (m, 2H), 7,28 - 7,24 (m, 2H), 4,58 - 4,49 (m, 3 H), 4,42 - 4,33 (m, 2H), 3,81 - 3,78 (m, 1H), 3,45 - 3,41 (m, 1H), 2,90 - 2,82 (m, 2H), 2,41 (s, 3 H), 1,42 - 1,29 (m, 6 H).

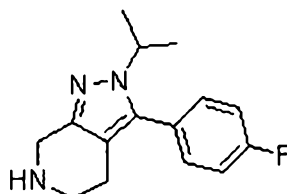
Exemplo 291



6-Benzil-3-(4-fluor-fenil)-2-isopropil-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pirazol[3,4-c]piridina.

O composto do título (72 mg) foi preparado de acordo com o Exemplo 287 empregando-se 300 mg de éster de 6-benzil-2-isopropil-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pirazol[3,4-c]piridin-3-ila de ácido trifluor-metanossulfônico e 146 mg de ácido 4-fluorofenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{22}H_{24}FN_3$, 349,20; encontrado, m/z 350,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,60 - 7,57 (m, 2H), 7,55 - 7,53 (m, 3 H), 7,43 - 7,40 (m, 2H), 7,32 - 7,27 (m, 2H), 4,59 - 4,34 (m, 5 H), 3,81 - 3,79 (m, 1H), 3,46 - 3,40 (m, 1H), 2,90 - 2,85 (m, 2H), 1,43 - 1,36 (m, 6 H).

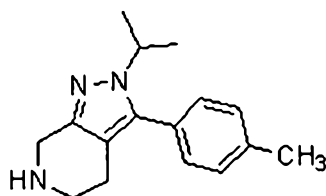
Exemplo 292



3-(4-fluor-phenil)-2-isopropil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazol[3,4-c]piridina.

O composto do título (101 mg) foi preparado de acordo com o Exemplo 288 empregando-se 153 mg de 6-benzil-3-(4-fluor-phenil)-2-isopropil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazol[3,4-c]piridina em lugar do produto do Exemplo 287, Etapa B. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{15}H_{18}FN_3$, 259,15; encontrado, m/z 260,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,42 - 7,28 (m, 4H), 4,50 - 4,47 (m, 1H), 4,35 (br s, 2H), 3,49 - 3,46 (m, 2H), 2,81 - 2,79 (m, 2H), 1,42 - 1,36 (m, 6 H).

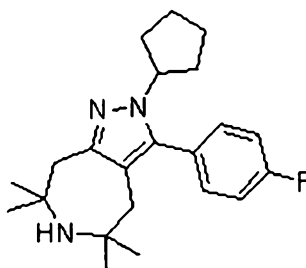
10 Exemplo 293



2-Isopropil-3-p-tolil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazol[3,4-c]piridina.

O composto do título (114 mg) foi preparado de acordo com o Exemplo 288 empregando-se 163 mg de 6-benzil-2-isopropil-3-p-tolil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazol[3,4-c]piridina em lugar do produto do Exemplo 287, Etapa B. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{16}H_{21}N_3$, 255,17; encontrado, m/z 256,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : 7,43 - 7,32 (m, 2H), 7,30 - 7,20 (m, 2H), 4,52 (m, 1H), 4,39 - 4,31 (m, 2H), 3,47 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,80 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 1,42 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

Exemplo 294



2-Ciclopentil-3-(4-flúor-fenil)-5,5,7,7-tetrametil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azuleno.

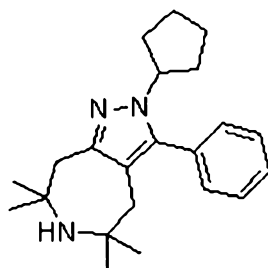
Etapa A. Éster de 2-ciclopentil-5,5,7,7-tetrametil-2,4,5,6,7,8-hexahidro - 1,2,6-triaza-azulen-3-ila de ácido trifluór-metanossulfônico. O triflato deseja-

5 do foi preparado como na Etapa A do Exemplo 180 empregando-se éster de etila ácido 2,2,7,7-tetrametil-5-oxo-azepano-4-carboxílico (feito a partir de 2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-ona como mostrado na Etapa A do Exemplo 59) no lugar de éster de 4-etila de éster de *terc*-butila de ácido 5-oxo-azepano-1,4-dicarboxílico.

10 Etapa B. O composto do título foi preparado como na Etapa A do Exemplo 263, empregando-se 216 mg de éster de 2-ciclopentil - 5,5,7,7-tetrametil-2,4,5,6,7,8-hexahidro -1,2,6-triaza-azulen-3-ila de ácido trifluór-metanossulfônico e 103 mg de ácido 4-fluorofenilborônico. O produto (134 mg) foi dissolvido em Et₂O e tratado com 1,0 M de HCl em excesso em Et₂O

15 durante 30 minutos. O solvente foi removido em vácuo para proporcionar 146 mg do sal de HCl correspondente. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₂H₃₀FN₃, 355,24; encontrado, *m/z* 356,5 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 7,36 - 7,26 (m, 4H), 4,47 - 4,41 (m, 1H), 3,15 (s, 2H), 2,71 (s, 2H), 2,03 - 1,88 (m, 6 H), 1,61 - 1,57 (m, 2H), 1,44 (s, 6 H), 1,35 (s, 6 H).

20 Exemplo 295



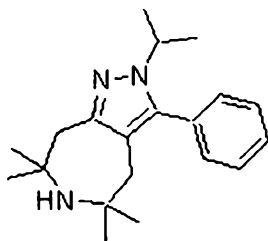
2-Ciclopentil -5,5,7,7-tetrametil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro -1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (129 mg) foi preparado como no Exemplo 294, empregando-se 263 mg de éster de 2-ciclopentil -5,5,7,7-tetrametil-2,4,5,6,7,8-hexahidro -1,2,6-triaza-azulen-3-ila de ácido trifluór-metanossulfônico e 110 mg de ácido fenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₂H₃₁N₃, 337,25; encontrado, *m/z* 338,5 [M+H]⁺. ¹H NMR

25

(500 MHz, CD₃OD) : 7,56 - 7,49 (m, 3 H), 7,32 - 7,30 (m, 2H), 4,51 - 4,44 (m, 1H), 3,12 (s, 2H), 2,72 (s, 2H), 2,03 - 1,88 (m, 6 H), 1,61 - 1,57 (m, 2H), 1,45 (s, 6 H), 1,35 (s, 6 H).

Exemplo 296

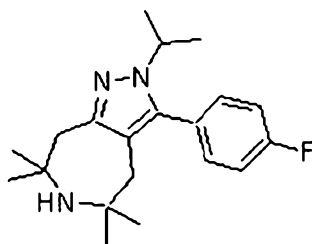


5 2-Isopropil -5,5,7,7-tetrametil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro -1,2,6-triaza-azuleno.

Etapa A. Éster de 2-isopropil -5,5,7,7-tetrametil-2,4,5,6,7,8-hexahidro- 1,2,6-triaza-azulen-3-ila de ácido trifluór-metanossulfônico. O triflato desejado foi preparado como na Etapa A do Exemplo 294 empregando-se isopropilidrazina no lugar de ciclopentilidrazina.

Etapa B. O composto do título (98 mg) foi preparado como na Etapa B do Exemplo 294 empregando-se 196 mg de 2-isopropil- 5,5,7,7-tetrametil-2,4,5,6,7,8-hexahidro -1,2,6-triaza-azulen-3-ila de ácido trifluór-metanossulfônico e 87 mg de ácido fenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₀H₂₉N₃, 311,24; encontrado *m/z* 312,5 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 7,57 - 7,52 (m, 3H), 7,32 - 7,31 (m, 2H), 4,34 (m, 1H), 3,11 (s, 2H), 2,71 (s, 2H), 1,49 - 1,34 (m, 18H).

Exemplo 297

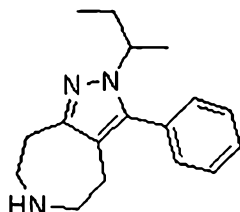


3-(4-flúor-fenil)-2-isopropil-5,5,7,7-tetrametil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (100 mg) foi preparado como no Exemplo 296 empregando 196 mg de éster de 2-isopropil-5,5,7,7-tetrametil-

2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azulen-3-ila de ácido trifluor-
 metanossulfônico e 100 mg de ácido 4-fluorofenilborônico. MS (ESI): massa
 exata calculada para $C_{20}H_{28}FN_3$, 329,23; encontrado, m/z 330,5 $[M+H]^+$. ^1H
 NMR (500 MHz, CD_3OD): 7,36 - 7,27 (m, 4H), 4,31 (m, 1H), 3,10 (s, 2H),
 5 2,70 (s, 2H), 1,47 - 1,34 (m, 18H).

Exemplo 298



2-sec-Butil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno.

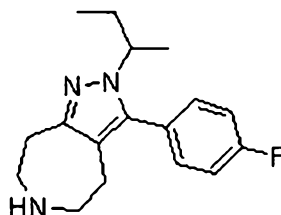
Etapa A. éster de terc-butila de ácido 2-sec-Butil-3-

trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-

10 carboxílico. O triflato desejado foi preparado de acordo com Exemplo 189,
 Etapa A, empregando-se cloridrato de sec-butilidrazina (feito de 2-butanona
 como mostrado no Exemplo 177, Etapa A) no lugar de cloridrato de isopropi-
 lidrazina.

15 Etapa B. O composto do título (97 mg) foi preparado como no Exemplo 263
 empregando 216 mg do triflato da Etapa A e 106 mg de ácido de fenilborôni-
 co. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{17}H_{23}N_3$, 269,38; encontrado,
 m/z 270,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7,58 - 7,50 (m, 3H), 7,35 -
 7,31 (m, 2H), 4,15 - 4,07 (m, 1H), 3,50 - 3,18 (m, 6H), 2,88 - 2,73 (m, 2H),
 1,97 - 1,86 (m, 1H), 1,74 - 1,65 (m, 1H), 1,43 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,64 (t, J =
 20 7,4 Hz, 3H).

Exemplo 299

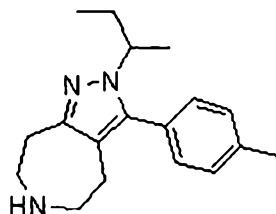


2-sec-Butil-3-(4-flúor-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (71 mg) foi preparado como no Exemplo
 263 empregando 245 mg do triflato de Exemplo 298, Etapa A e 153 mg de

ácido 4-fluorofenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{17}H_{22}FN_3$, 287,38; encontrado, m/z 288,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7,41 - 7,35 (m, 2H), 7,34 - 7,28 (m, 2H), 4,12 - 4,03 (m, 1H), 3,51 - 3,20 (m, 6H), 2,90 - 2,73 (m, 2H), 1,97 - 1,87 (m, 1H), 1,75 - 1,65 (m, 1H),
5 1,44 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,66 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

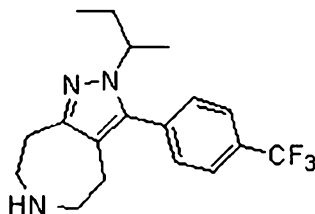
Exemplo 300



2-sec-Butil-3-*p*-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (116 mg) foi preparado como no Exemplo 263 empregando 249 mg do triflato do Exemplo 298, Etapa A e 129 mg de
10 ácido 4-metilfenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{18}H_{25}N_3$, 283,41; encontrado, m/z 284,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7,42 - 7,37 (m, 2H), 7,27 - 7,21 (m, 2H), 4,23 - 4,12 (m, 1H), 3,55 - 3,23 (m, 6H), 2,92 - 2,75 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,98 - 1,88 (m, 1H), 1,77 - 1,68 (m, 1H), 1,46 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,67 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

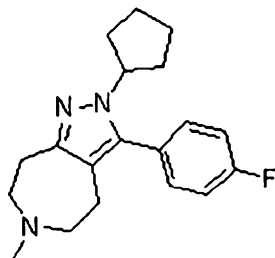
15 Exemplo 301



2-sec-Butil-3-(4-trifluorometil-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (71 mg) foi preparado como no Exemplo 263 empregando 257 mg do triflato do Exemplo 298, Etapa A e 175 mg de
20 ácido 4-trifluorometilfenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{18}H_{22}F_3N_3$, 337,38; encontrado, m/z 338,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7,91 - 7,85 (m, 2H), 7,61 - 7,54 (m, 2H), 4,11 - 4,03 (m, 1H), 3,52 - 3,20 (m, 6H), 2,93 - 2,75 (m, 2H), 1,99 - 1,88 (m, 1H), 1,75 - 1,65 (m, 1H), 1,45 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,65 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

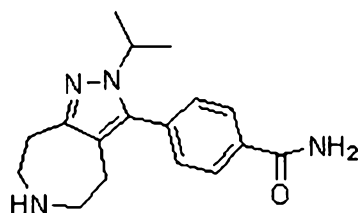
Exemplo 302



2-Ciclopentil-3-(4-flúor-fenil)-6-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (186 mg) foi preparado a partir de 216 mg do produto do Exemplo 182 de acordo com Exemplo 208. O produto foi dissolvido em Et₂O e tratado com 1,0 M de HCl em excesso em Et₂O para proporcionar o sal de HCl correspondente. MS (ESI): massa exata calculada para C₁₉H₂₄FN₃, 313,41; encontrado, *m/z* 314,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 7,38 - 7,34 (m, 2H), 7,31 - 7,26 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 3,75 - 3,69 (m, 1H), 3,64 - 3,57 (m, 1H), 3,33 - 3,15 (m, 4H), 3,02 (s, 3H), 2,91 - 2,83 (m, 1H), 2,78 - 2,71 (m, 1H), 2,04 - 1,84 (m, 6H), 1,65 - 1,54 (m, 2H).

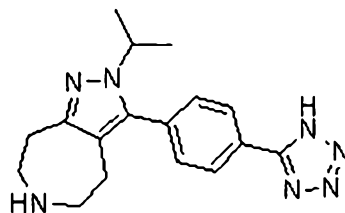
Exemplo 303



4-(2-Isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azulen-3-il)-benzamida.

O composto do título (26 mg) foi preparado como no Exemplo 263 empregando 206 mg do triflato do Exemplo 189, Etapa A e 135 mg de ácido borônico de 4-benzamida. MS (ESI): massa exata calculada para C₁₇H₂₂N₄O, 298,38; encontrado, *m/z* 299,5 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,93 - 7,89 (m, 2H), 7,37 - 7,34 (m, 2H), 6,16 (br s, 1H), 5,81 (br s, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,05 - 3,00 (m, 2H), 2,97 - 2,88 (m, 4H), 2,51 - 2,46 (m, 2H), 1,41 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

Exemplo 304



2-Isopropil-3-[4-(1H-tetrazol-5-yl)-fenil]-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno.

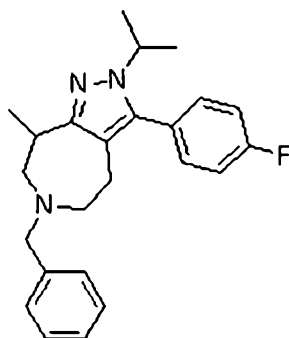
Etapa A. éster de *terc*-butila de ácido 2-Isopropil-3-[4-(1H-tetrazol-5-yl)-fenil]-

- 5 4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,6-triaza-azuleno-6-carboxílico. Uma solução de tolueno de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-ciano-fenil)-2-isopropil-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (intermediário no Exemplo 212) e azida de tributilestanho foi aquecida até o refluxo durante 48 horas. A mistura foi concentrada e o resíduo foi purificado em SiO₂ (0 a 75% de EtO-
- 10 Ac/hexanos) para proporcionar 89 mg de tetrazol desejado como um vidro.

Etapa B. O produto da Etapa A foi dissolvido em dioxano e tratado com HCl (4 M em dioxano, 1 mL) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente. Depois de 48 horas, o líquido foi decantado e os sólidos lavados com dioxano e secos sob vácuo para proporcionar 60 mg do composto do título. MS

- 15 (ESI): massa exata calculada para C₁₇H₂₁N₇, 323,40; encontrado, *m/z* 324,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 8,24 - 8,20 (m, 2H), 7,58 - 7,55 (m, 2H), 4,42 (m, 1H), 3,44 - 3,40 (m, 2H), 3,34 - 3,30 (m, 2H), 3,21 - 3,17 (m, 2H), 2,84 - 2,80 (m, 2H), 1,42 (d, *J* = 6,8, 6H).

Exemplo 305

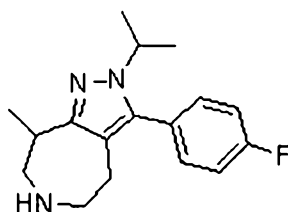


- 20 6-Benzil-3-(4-flúor-fenil)-2-isopropil-8-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno.

Etapa A. éster de 6-benzil-2-isopropil-8-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azulen-3-ila de ácido trifluór-metanossulfônico. O triflato desejado foi preparado como na Etapa A do Exemplo 189 empregando éster de etila de ácido 1-benzil-6-metil-5-oxo-azepano-4-carboxílico (feito de 1-benzil-3-metil-piperidin-4-ona como mostrado na Etapa A do Exemplo 59) no lugar de éster de 4-etila de éster de *terc*-butila de ácido 5-oxo-azepano-1,4-dicarboxílico.

Etapa B. O composto do título (29 mg) foi preparado como no Exemplo 287, Etapa B, de 151 mg do triflato da Etapa A e 110 mg de ácido 4-fluorofenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{24}H_{28}FN_3$, 377,50; encontrado, m/z 378,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,41 - 7,37 (m, 2H), 7,33 - 7,29 (m, 2H), 7,27 - 7,18 (m, 3H), 7,16 - 7,10 (m, 2H), 4,24 (m, 1H), 3,78 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 3,70 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 3,19 - 3,12 (m, 1H), 2,78 - 2,68 (m, 3H), 2,55 - 2,43 (m, 3H), 1,40 (d, $J = 6,6$, 3H), 1,37 (d, $J = 6,6$, 3H), 1,33 (d, $J = 7,1$, 3H).

15 Exemplo 306



3-(4-fluór-fenil)-2-isopropil-8-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno.

Etapa A. éster de *terc*-butila de ácido 3-metil-4-oxo-piperidina-1-carboxílico.

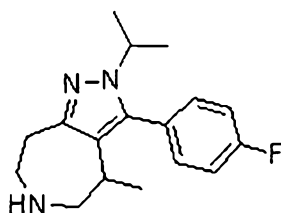
Em uma solução a $-78^\circ C$ de éster de *terc*-butila de ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico em THF (100 mL) foi adicionado LDA (50 mL, 1,8 M em THF) com agitação durante 1 hora. Iodeto de metila foi em seguida adicionado (5 mL) e a mistura foi permitida aquecer lentamente em temperatura ambiente e foi agitada durante 24 horas. A reação foi extinguida pela adição de NH_4Cl aquoso saturado (20 mL). A mistura foi derramada em H_2O (800 mL), extraída com EtOAc e concentrada. A purificação em SiO_2 (120 g, 0 a 10% de EtOAc/hexanos) produziu 3,83 g do produto desejado como um sólido quase branco. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 4,23 - 4,14 (m, 2H), 3,31 - 3,21 (m, 1H), 2,61 - 2,37 (m, 4H), 1,50 (s, 9H), 1,05 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

Etapa B. éster de *terc*-butila de ácido 2-Isopropil-8-metil-3-trifluorometanos-

sulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico. O produto da Etapa A (2,01 g) foi tratado com diazoacetato de etila (1,5 mL) como na Etapa A do Exemplo 59. O material resultante (2,90 g) foi em seguida transformado em triflato desejado (2,68g) como mostrado na Etapa A do Exemplo 189. A sequência de reação da mesma forma produziu 0,60 g de éster de *terc*-butila de ácido 2-isopropil-4-metil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico.

Etapa C. O composto do título (1,62 g) foi preparado como na Etapa A do Exemplo 263 de 2,68 g do triflato da Etapa B e 1,36 g de ácido 4-fluorofenilborônico. O produto de acoplamento foi tratado com TFA (20 mL) em 50 mL de CH₂Cl₂ durante 16 horas. A mistura foi concentrada e o resíduo foi diluído com 1 M de NaOH (50 mL) e extraída com CH₂Cl₂ (50 mL, 3x). As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ e concentradas para fornecer o material desejado. MS (ESI): massa exata calculada para C₁₇H₂₂FN₃, 287,18; encontrado, *m/z* 288,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,18 - 7,05 (m, 4H), 4,16 (m, 1H), 3,08 - 2,97 (m, 2H), 2,96 - 2,83 (m, 2H), 2,78 - 2,71 (m, 1H), 2,49 - 2,31 (m, 2H), 1,34 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,31 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,29 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H).

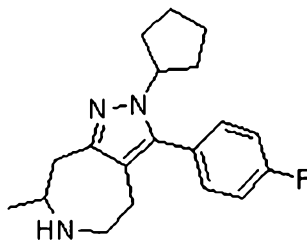
Exemplo 307



3-(4-flúor-fenil)-2-isopropil-4-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (154 mg) foi preparado como no Exemplo 177, Etapas C e D, de 0,60 g do triflato do Exemplo 306, Etapa B e 0,57 g de ácido 4-fluorofenilborônico. MS (ESI): massa exata calculada para C₁₇H₂₂FN₃, 287,18; encontrado, *m/z* 288,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,25 - 7,20 (m, 2H), 7,17 - 7,12 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,35 - 3,30 (m, 1H), 3,08 - 3,03 (m, 1H), 3,00 - 2,85 (m, 3H), 2,77 - 2,71 (m, 1H), 2,57 - 2,51 (m, 1H), 1,39 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,36 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,15 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Exemplo 308



2-Ciclopentil-3-(4-flúor-fenil)-7-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno.

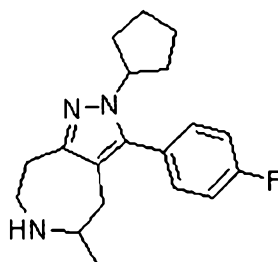
Etapa A. éster de *terc*-butila de ácido 2-metil-4-oxo-piperidina-1-carboxílico.

- 5 Uma solução de éster de *terc*-butila de ácido 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]decano-8-carboxílico (2,97 g) em TMEDA (2,2 mL) foi resfriada a -78°C e *sec*-BuLi (1,8 M em THF, 13 mL) foi adicionado em gotas. A solução amarela resultante foi envelhecida a -78°C durante 1 hora. Iodeto de metila (1,5 mL) foi adicionado e a mistura foi aquecida de -78°C a temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura de reação foi derramada em água (800 mL) e extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com H₂O, salmoura e secos em Na₂SO₄. A purificação em SiO₂ (330 g, 5 a 20% de EtOAc/hexanos) forneceu 1,65 g de éster de *terc*-butila de ácido 7-metil-1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]decano-8-carboxílico. Alíquotas múltiplas
- 10 deste éster foram combinadas (2,29 g), tratadas com 5 mL de HCl concentrado em 10 mL de dioxano, e aquecidas a 65°C durante 6 horas. O solvente foi removido e o resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂ e tratado com di-*terc*-butildicarbonato (1,0 g). Depois de 5 dias, a mistura foi diluída com NaHCO₃ aquoso saturado e H₂O e extraída com CH₂Cl₂. A purificação em SiO₂ (120 g, 5 a 15% de EtOAc/hexanos) forneceu 1,40 g do produto desejado como um sólido branco. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 4,69 - 4,59 (m, 1H), 4,21 - 4,12 (m, 1H), 3,30 - 3,20 (m, 1H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,47 - 2,36 (m, 1H), 2,32 - 2,23 (m, 1H), 2,22 - 2,15 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,11 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).
- 15
- 20
- 25 Etapa B. Éster de *terc*-butila de ácido 2-ciclopentil-7-metil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico. O produto da Etapa A (1,40 g) foi tratado com diazoacetato de

etila como na Etapa A do Exemplo 59. O material resultante (1,0 g) foi transformado em triflato desejado (0,78 g) como esboçado na Etapa A do Exemplo 180. A seqüência de reação da mesma forma produziu éster de *terc*-butila de ácido 2-ciclopentil-5-metil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico.

Etapa C. O composto do título (160,4 mg) foi preparado como no Exemplo 263 de 301 mg do triflato da Etapa B e 185 mg de ácido 4-fluorofenilborônico. A seqüência da mesma forma produziu 2-ciclopentil-3-(4-flúor-fenil)-5-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno. Os isômeros foram separados por cromatografia de SFC. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{19}H_{24}FN_3$, 313,41; encontrado, m/z 314,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7,25 - 7,21 (m, 2H), 7,18 - 7,12 (m, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,24 - 3,18 (m, 1H), 3,03 - 2,92 (m, 2H), 2,76 - 2,67 (m, 2H), 2,60 - 2,52 (m, 1H), 2,45 - 2,39 (m, 1H), 2,16 - 1,82 (m 6H), 1,59 - 1,47 (m, 2H), 1,25 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H).

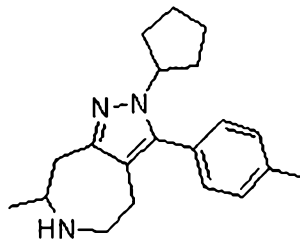
Exemplo 309



2-Ciclopentil-3-(4-flúor-fenil)-5-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (3,8 mg) foi preparado como esboçado no Exemplo 308. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{19}H_{24}FN_3$, 313,41; encontrado, m/z 314,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,24 - 7,19 (m, 2H), 7,18 - 7,13 (m, 2H), 4,31 (m, 1H), 3,42 - 3,35 (m, 1H), 3,09 - 2,90 (m, 4H), 2,57 - 2,45 (m, 2H), 2,14 - 1,80 (m 6H), 1,58 - 1,48 (m, 2H), 1,22 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H).

Exemplo 310

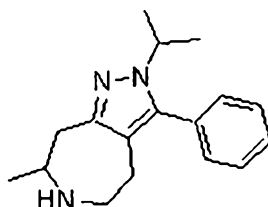


2-Ciclopentil-7-metil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (64 mg) foi preparado a partir de 193 mg do triflato do Exemplo 308, Etapa B e 117 mg de ácido 4-metilfenilborônico. MS

- 5 (ESI): massa exata calculada para $C_{20}H_{27}N_3$, 309,45; encontrado, m/z 310,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,28 - 7,25 (m, 2H), 7,17 - 7,13 (m, 2H), 4,39 (m, 1H), 3,21 - 3,16 (m, 1H), 3,03 - 2,92 (m, 2H), 2,74 - 2,67 (m, 2H), 2,59 - 2,52 (m, 1H), 2,49 - 2,43 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,17 - 1,82 (m, 6H), 1,59 - 1,47 (m, 2H), 1,24 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H).

10 Exemplo 311

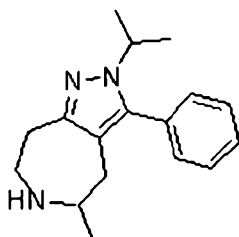


2-Isopropil-7-metil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (102 mg) foi preparado como no Exemplo 263 empregando 260 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-isopropil-7-metil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-

- 15 carboxílico (como esboçado no Exemplo 308 substituindo hidrazina de ciclopentila com hidrazina de isopropila) e 101 mg de ácido fenilborônico. A sequência de reação da mesma forma produziu 2-isopropil-5-metil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{17}H_{23}N_3$, 269,19; encontrado, m/z 270,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD): 7,58 - 7,52 (m, 3H), 7,36 - 7,35 (m, 2H), 4,43 (m, 1H), 3,65 - 3,57 (m, 1H), 3,51 - 3,48 (m, 1H), 3,23 - 3,11 (m, 3H), 2,87 - 2,82 (m, 2H), 2,76 - 2,73 (m, 1H), 1,48 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,43 - 1,40 (m, 6H).
- 20

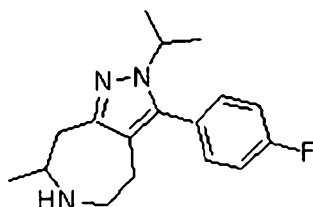
Exemplo 312



2-Isopropil-5-metil-3-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (28 mg) foi preparado como no Exemplo 311 e purificado por cromatografia de SFC. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{17}H_{23}N_3$, 269,19; encontrado, m/z 270,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD): 7,58 - 7,52 (m, 3H), 7,35 - 7,33 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 3,63 - 3,59 (m, 1H), 3,5 - 3,47 (m, 1H), 3,31 - 3,19 (m, 3H), 2,80 - 2,68 (m, 2H), 1,43 - 1,39 (m, 6H), 1,34 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

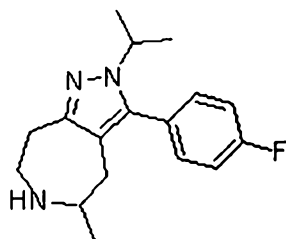
Exemplo 313



3-(4-flúor-fenil)-2-isopropil-7-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (127 mg) foi preparado como no Exemplo 311 empregando 260 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-isopropil-7-metil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico e 115 de ácido 4-fluorofenilborônico. A seqüência de reação da mesma forma produziu 3-(4-flúor-fenil)-2-isopropil-5-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{17}H_{22}FN_3$, 287,18; encontrado, m/z 288,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD): 7,39 - 7,37 (m, 2H), 7,32 - 7,28 (m, 2H), 4,36 (m, 1H), 3,61 - 3,56 (m, 1H), 3,50 - 3,47 (m, 1H), 3,20 - 3,08 (m, 3H), 2,85 - 2,80 (m, 1H), 2,73 - 2,69 (m, 1H), 1,46 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,41 - 1,38 (m, 6H).

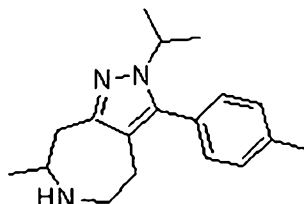
Exemplo 314



3-(4-fluor-fenil)-2-isopropil-5-metil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (36 mg) foi preparado como no Exemplo 311 e purificado por cromatografia em SFC. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{17}H_{22}FN_3$, 287,18; encontrado, m/z 288,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD): 7,37 - 7,35 (m, 2H), 7,31 - 7,28 (m, 2H), 4,33 (m, 1H), 3,61 - 3,58 (m, 1H), 3,48 - 3,45 (m, 1H), 3,27 - 3,13 (m, 3H), 2,77 - 2,65 (m, 2H), 1,41 - 1,37 (m, 6H), 1,34 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

Exemplo 315

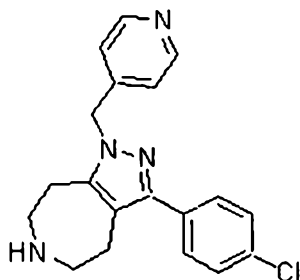


2-Isopropil-7-metil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (127 mg) foi preparado como no Exemplo 311 empregando 260 mg de éster de *terc*-butila de ácido 2-isopropil-7-metil-3-trifluorometanossulfonilóxi-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico e 112 mg de ácido 4-metilfenilborônico. A seqüência de reação da mesma forma produziu 2-isopropil-5-metil-3-p-tolil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{18}H_{25}N_3$, 283,20; encontrado, m/z 284,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD): 7,38 - 7,36 (m, 2H), 7,22 - 7,20 (m, 2H), 4,41 (m, 1H), 3,60 - 3,56 (m, 1H), 3,50 - 3,45 (m, 1H), 3,21 - 3,06 (m, 3H), 2,84 - 2,70 (m, 2H), 1,46 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,42 - 1,37 (m, 6H).

Exemplos 316 a 323 foram preparados como descrito no Exemplo 238, com ajustes como notado.

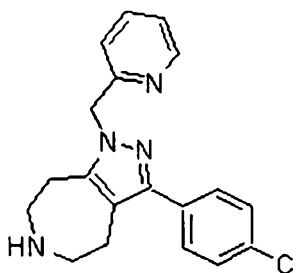
Exemplo 316



3-(4-Cloro-fenil)-1-piridin-4-ilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,02 g) foi preparado a partir de éster de *tert*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 103, Etapa B; 0,3 mmol) empregando-se cloreto de hidrogênio de 4-clorometil-piridina (0,5 mmol) no lugar de 2-clorometil-tiofeno. MS (ESI): massa exata calculada para C₁₉H₁₉ClN₄, 338,13; encontrado, *m/z* 339,3 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,49 - 8,48 (m, 2H), 7,43 - 7,41 (m, 2H), 7,33 - 7,31 (m, 2H), 6,90 - 6,89 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 2,92 - 2,87 (m, 2H), 2,75 - 2,73 (m, 1H), 2,66 - 2,64 (m, 1H).

Exemplo 317

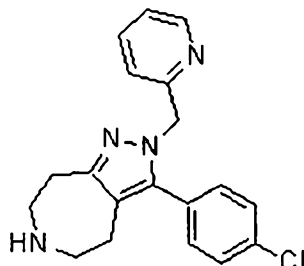


3-(4-Cloro-fenil)-1-piridin-2-ilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,01 g) foi preparado a partir de éster de *tert*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 103, Etapa B; 0,4 mmol) empregando-se cloreto de hidrogênio de 2-clorometil-piridina (0,5 mmol) no lugar de 2-clorometil-tiofeno. A seqüência de reação da mesma forma produziu éster de *tert*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-piridin-2-ilmetil-4,5,7,8-tetrahidro-2*H*-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico na etapa de alquilação. MS (ESI): massa exata calculada para C₁₉H₁₉ClN₄, 338,13; encontrado, *m/z* 339,3 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,49 - 8,48 (m, 1H), 7,56 - 7,54 (m, 1H), 7,44 - 7,42

(m, 2H), 7,32 - 7,30 (m, 2H), 7,19 - 7,11 (m, 1H), 6,84 - 6,82 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 2,93 - 2,87 (m, 4H), 2,76 - 2,74 (m, 4H).

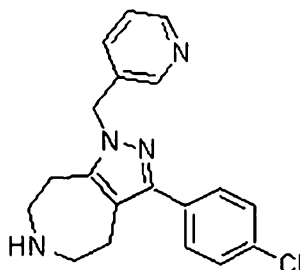
Exemplo 318



3-(4-Cloro-fenil)-2-piridin-2-ilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno.

5 O composto do título (0,011 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-piridin-2-ilmetil-4,5,7,8-tetrahidro-2H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 317) de acordo com o Exemplo 103, Etapa C. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{19}H_{19}ClN_4$, 338,13; encontrado, m/z 339,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,44 - 8,43 (m, 1H), 7,56 - 7,55 (m, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 2H), 7,11 - 7,07 (m, 3H), 6,81 - 6,77 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,98 - 2,96 (m, 2H), 2,89 - 2,86 (m, 4H), 2,48 - 2,46 (m, 2H).

Exemplo 319



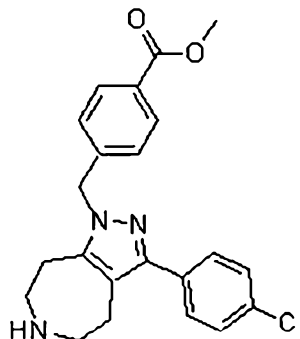
3-(4-Cloro-fenil)-1-piridin-3-ilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno.

15 O composto do título foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 103, Etapa B; 0,3 mmol) empregando-se cloreto de hidrogênio de 3-clorometil-piridina (0,5 mmol) no lugar de 2-clorometil-tiofeno. O composto do título foi obtido como uma mistura de 2:1 (25 mg)

20 com 3-(4-cloro-fenil)-2-piridin-3-ilmetil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno. Dados para a mistura: MS (ESI): massa exata calculada para

$C_{19}H_{19}ClN_4$, 338,13; encontrado, m/z 339,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,47 - 8,14 (m, 2H), 7,42 - 7,03 (m, 6H), 5,39 - 5,07 (dois s, 2H), 2,97 - 2,84 (m, 2H), 2,72 - 2,43 (m, 2H).

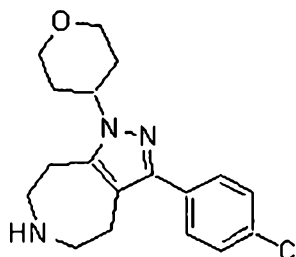
Exemplo 320



- 5 Éster de metila de ácido 4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]-benzóico.

O composto do título (0,03 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 103, Etapa B; 0,3 mmol) empregando-se
 10 éster de metila de ácido 4-bromometil-benzóico (0,5 mmol) no lugar de 2-clorometil-tiofeno. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{22}H_{22}ClN_3O_2$, 395,14; encontrado, m/z 396,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7,63 - 7,19 (m, 7H), 7,03 - 7,02 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,79 - 2,67 (m, 8H).

15 Exemplo 321

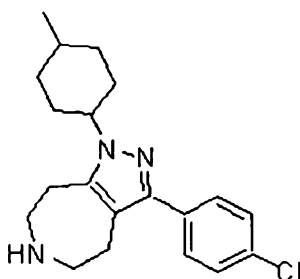


3-(4-Cloro-fenil)-1-(tetrahidro-piran-4-il)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título foi preparado a partir éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico
 20 (Exemplo 103, Etapa B; 0,40 mmol) empregando-se 4-cloro-tetrahidro-pirano

(1,5 mmol) em lugar de cloro-ciclobutano. O composto do título foi obtido como uma mistura de 2:1 (10 mg) com 3-(4-cloro-fenil)-2-(tetrahidro-piran-4-il)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno. Dados para a mistura: MS (ESI): massa exata calculada para $C_{18}H_{22}ClN_3O$, 331,15; encontrado, m/z 332,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7,44 - 7,42 (m, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 4H), 7,20 - 7,18 (m, 1H), 4,36 - 4,33 (m, 1H), 3,97 - 3,94 (m, 3H), 3,87 - 3,86 (m, 1H), 3,51 - 3,49 (m, 3H), 3,28 - 3,25 (m, 1H), 2,90 - 2,75 (m, 8H), 2,66 - 2,64 (m, 2H), 2,39 - 2,37 (m, 1H), 2,19 - 2,10 (m, 3H), 1,74 - 1,71 (m, 2H), 1,65 - 1,62 (m, 1H).

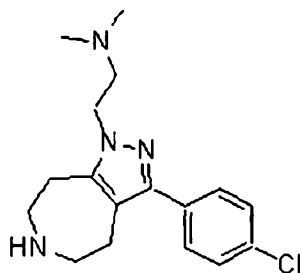
10 Exemplo 322



3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-metil-ciclohexila)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (11 mg) foi preparado a partir de éster de terc-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 103, Etapa B; 0,30 mmol) empregando-se 1-bromo-4-metil-cicloexano (1,0 mmol) em lugar de cloro-ciclobutano. A sequência de reação da mesma forma produziu éster de terc-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(4-metil-ciclohexila)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico na etapa de alquilação. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{20}H_{26}ClN_3$, 343,18; encontrado, m/z 344,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7,40 - 7,34 (m, 4H), 4,10 - 4,06 (m, 1H), 3,39 - 3,37 (m, 2H), 3,28 - 3,26 (m, 2H), 3,17 - 3,15 (m, 2H), 2,94 - 2,91 (m, 2H), 1,96 - 1,89 (m, 2H), 1,83 - 1,76 (m, 4H), 1,52 - 1,10 (m, 2H), 0,91 - 0,87 (m, 4H).

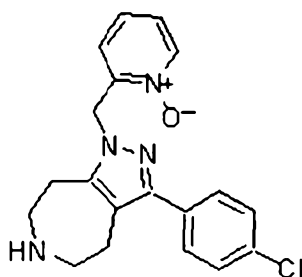
Exemplo 323



{2-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-il]-etil}-dimetil-amina.

O composto do título foi preparado a partir de éster de terc-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 103, Etapa B; 0,33 mmol) empregando-se cloreto de hidrogênio de (2-cloro-etil)-dimetil-amina (0,66 mmol) em lugar de cloro-ciclobutano. O composto do título foi obtido como uma mistura de 2:1 (10 mg) com {2-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-2-il]-etil}-dimetil-amina. Dados para a mistura: MS (ESI): massa exata calculada para $C_{17}H_{23}ClN_4$, 318,16; encontrado, m/z 319,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7,50 - 7,45 (m, 2H), 7,37 - 7,33 (m, 2H), 4,51- 4,49 (m, 1,3H), 4,27- 4,26 (m, 0,7H), 3,63 - 3,61 (m, 1,3H), 3,48 - 3,42 (m, 2H), 3,33 - 3,29 (m, 2H), 3,24 - 3,23 (m, 2H), 3,14 - 3,12 (m, 0,7H), 3,00 - 2,98 (m, 1,3H), 2,91 (s, 4H), 2,84 (s, 2H), 2,75 - 2,73 (m, 0,7H).

Exemplo 324

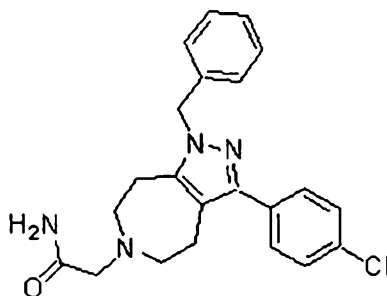


3-(4-Cloro-fenil)-1-(1-óxi-piridin-2-ilmetil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno.

Uma mistura de éster de terc-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-piridin-2-ilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 317; 0,1 mmol) e mCPBA (0,1 g) em dicloroetano (10 mL) foi aqueci-

da a 80°C durante 1 hora. NaHCO₃ aquoso saturado (20 mL) foi adicionado e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi concentrada e o resíduo foi diluído com MeOH (5 mL). Cloreto de hidrogênio (1 M, 2 mL) foi adicionado e a mistura foi agitada e 25°C durante 16 horas. Depois da concentração, a purificação por cromatografia instantânea (2 M de NH₃/MeOH em CH₂Cl₂) forneceu o composto desejado (34 mg). MS (ESI): massa exata calculada para C₁₉H₁₉ClN₄O, 354,12; encontrado, m/z 355,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,20 - 8,19 (m, 1H), 7,41 - 7,39 (m, 2H), 7,33 - 7,31 (m, 2H), 7,18 - 7,15 (m, 2H), 6,69 - 6,67 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,10 - 3,03 (m, 2H), 2,93 - 2,86 (m, 2H).

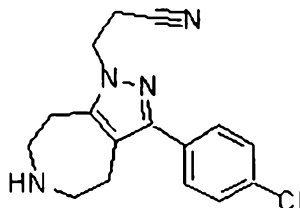
Exemplo 325



2-[1-benzil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-1,2,6-triaza-azulen-6-il]-acetamida.

Uma mistura de 1-benzil-3-(4-cloro-fenil)-1-piridin-3-ilmetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno (Exemplo 59, Etapa E; 0,05 mmol), 2-bromo-acetamida (8 mg) e Na₂CO₃ (15 mg) em acetona (2 mL) foi agitada à 25°C durante 16 horas. Depois da concentração, purificação por cromatografia instantânea (2 M de NH₃/MeOH em CH₂Cl₂) forneceu o composto desejado (6 mg). MS (ESI): massa exata calculada para C₂₂H₂₃ClN₄O, 394,16; encontrado, m/z 395,3 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,49 - 8,48 (m, 1H), 7,56 - 7,54 (m, 1H), 7,44 - 7,42 (m, 2H), 7,32 - 7,30 (m, 2H), 7,19 - 7,11 (m, 1H), 6,84 - 6,82 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 2,93 - 2,87 (m, 2H), 2,76 - 2,74 (m, 2H).

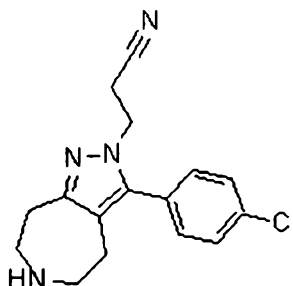
Exemplo 326



3-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-il]-propionitrila.

Em uma mistura de éster de terc-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-1H-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 103, Etapa B; 0,05 mmol), NaOH (50% aq., 0,2 mL) e Bu₄NHSO₄ (0,005 mmol) em dicloroetano (5 mL) foi adicionado 3-bromo-propionitrila (0,1 mmol). A mistura foi agitada à 25°C durante 16 horas e em seguida foi aquecido à 80°C durante 1 hora. Depois da concentração, purificação por cromatografia instantânea (EtOAc/hexanos) produziu éster de terc-butila de ácido 3-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-il]-propionitrila-6-carboxílico. A desproteção deste éster de acordo com o método de desproteção no Exemplo 103, Etapa C, produziu o composto de título (9 mg). A sequência de reação também produziu éster de terc-butila de ácido 3-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-2-il]-propionitrila-6-carboxílico na etapa de alquilação. MS (ESI): massa exata calculada para C₁₆H₁₇ClN₄, 300,11; encontrado, *m/z* 301,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 7,44 - 7,37 (m, 4H), 4,39 - 4,37 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,41 - 3,39 (m, 2H), 3,29 - 3,27 (m, 2H), 3,24 - 3,22 (m, 2H), 2,99 - 2,96 (m, 2H), 2,95 - 2,92 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H).

Exemplo 327

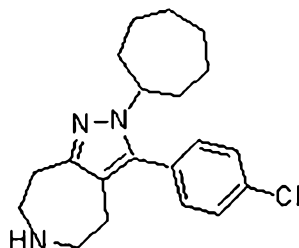


3-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-2-il]-propionitrila.

O composto do título (0,004 g) foi preparado a partir de éster de terc-butila de ácido [3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,6-triaza-

azulen-2-il]-propionitrila-6-carboxílico (Exemplo 326) de acordo com o método de desproteção no Exemplo 103, Etapa C. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{16}H_{17}ClN_4$, 300,11; encontrado, m/z 301,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7,50 - 7,48 (m, 2H), 7,31 - 7,30 (m, 2H), 4,14 - 4,11 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,32 - 3,31 (m, 2H), 3,23 - 3,21 (m, 2H), 3,09 - 3,07 (m, 2H), 2,86 - 2,84 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,72 - 2,70 (m, 2H).

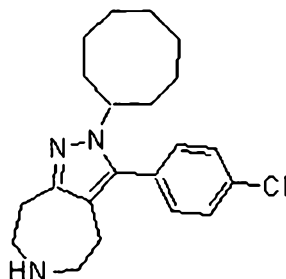
Exemplo 328



3-(4-Cloro-fenil)-2-cicloheptil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,010 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-cicloheptil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 254, Etapa C) de acordo com o método de desproteção no Exemplo 103, Etapa C. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{20}H_{26}ClN_3$, 343,18; encontrado, m/z 344,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7,60 - 7,58 (m, 2H), 7,33 - 7,31 (m, 2H), 4,10 - 4,06 (m, 1H), 3,41 - 3,39 (m, 2H), 3,31 - 3,29 (m, 2H), 3,18 - 3,16 (m, 2H), 2,78 - 2,75 (m, 2H), 2,10 - 2,05 (m, 2H), 1,91 - 1,87 (m, 2H), 1,80 - 1,76 (m, 2H), 1,60 - 1,58 (m, 4H), 1,40 - 1,39 (m, 2H).

Exemplo 329

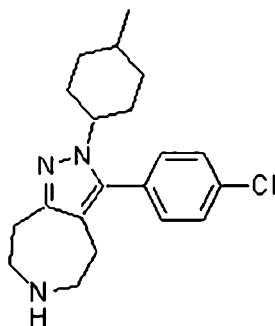


3-(4-Cloro-fenil)-2-ciclooctil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título (0,017 g) foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2 - ciclooctila -2,4,5,6,7,8-hexahidro-

1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 255, Etapa C) de acordo com o método de desproteção no Exemplo 103, Etapa C. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{21}H_{28}ClN_3$, 357,20; encontrado, m/z 358,5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7,61 - 7,58 (m, 2H), 7,34 - 7,32 (m, 2H), 4,24 - 4,21 (m, 1H), 3,41 - 3,39 (m, 2H), 3,31 - 3,29 (m, 2H), 3,18 - 3,16 (m, 2H), 2,78 - 2,76 (m, 2H), 2,15 - 2,11 (m, 2H), 1,81 - 1,77 (m, 4H), 1,57 - 1,46 (m, 6H), 1,31 - 1,29 (m, 2H).

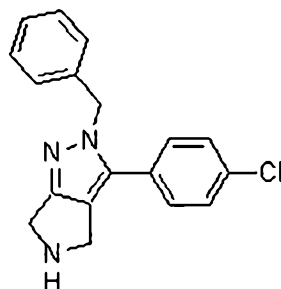
Exemplo 330



3-(4-Cloro-fenil)-2-(4-metil-ciclohexila)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno.

O composto de título (0,007 g) foi preparado a partir de éster de terc-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-2-(4-metil-ciclohexila)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno-6-carboxílico (Exemplo 322, Etapa C) de acordo com o método de desproteção no Exemplo 103, Etapa C. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{20}H_{26}ClN_3$, 343,18; encontrado, m/z 344,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7,59 - 7,57 (m, 2H), 7,33 - 7,31 (m, 2H), 3,95 - 3,92 (m, 1H), 3,37 - 3,35 (m, 2H), 3,31 - 3,29 (m, 2H), 3,18 - 3,16 (m, 2H), 2,78 - 2,75 (m, 2H), 2,10 - 1,95 (m, 2H), 1,90 - 1,77 (m, 4H), 1,05 - 0,91 (m, 6H),

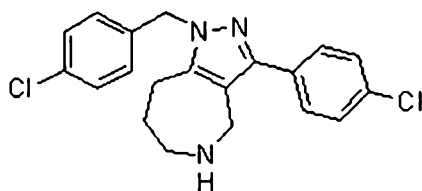
Exemplo 331



2-benzil-3-(4-cloro-fenil)-2,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-c]pirazol.

Em uma solução de LDA (1,80 M em TF, 20 mmoles) em THF (100 mL) a 78°C, foi adicionada uma solução de éster de *terc*-butila de ácido 3-oxo-pirrolidina-1-carboxílico (10 mmoles) em THF (10 mL) em gotas. Depois de 20 minutos, uma solução de cloreto de 4-clorobenzila (15 mmoles) em THF (10 mL) foi adicionada. Em seguida a mistura foi aquecida a 25°C e agitada durante 16 horas. NaHCO₃ aquoso saturado (100 mL) foi adicionado e a camada orgânica foi separada e concentrada para produzir éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-benzil)-4-oxo-pirrolidina-1-carboxílico. Este resíduo (porção de 1/8 porção, aprox. 1,25 mmol) foi diluído com EtOH (10 mL) e tratado com cloreto de hidrogênio de hidrazina de benzila (1,5 mmol) e K₂CO₃ (5 mmoles). A mistura foi agitada a 25°C durante 16 horas. A concentração e purificação por cromatografia instantânea (EtOAc/CH₂Cl₂) produziu éster de *terc*-butila de ácido 2-benzil-3-(4-cloro-fenil)-2,6-diidro-4H-pirrol[3,4-c]pirazol-5-carboxílico. Uma solução do éster e TFA (2 mL) em CH₂Cl₂ (10 mL) foi agitada a 25°C durante 4 horas. A concentração e purificação por cromatografia instantânea (2 M de NH₃ em MeOH/CH₂Cl₂) produziu o composto desejado (10 mg). MS (ESI): massa exata calculada para C₁₈H₁₆ClN₃, 309,10; encontrado, m/z 310,4 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,37 - 7,21 (m, 7H), 7,08 - 7,05 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 4,04 (s, 2H).

Exemplo 332

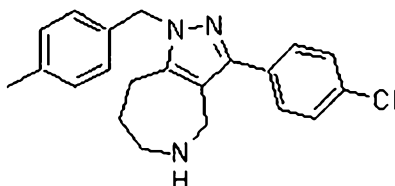


1-(4-Cloro-benzil)-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-triaza-azuleno.

O composto do título (0,017 g), como um sal de cloridrato, foi preparado a partir de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,6,7,8-tetrahidro-1H-1,2,5-triaza-azuleno-5-carboxílico (Exemplo 59, Etapa C; 0,15 g) empregando-se brometo de 4-clorobenzila (0,1 g) em lugar de cloreto de benzila no Exemplo 59, Etapa D. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₀H₁₉Cl₂N₃, 371,10; encontrado, m/z 372,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz,

CD₃OD): 7,57 - 7,50 (m, 4H), 7,41 - 7,33 (m, 2H), 7,27 - 7,19 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,57 - 3,53 (m, 2H), 3,08 - 3,03 (m, 2H), 2,08 - 2,02 (m, 2H).

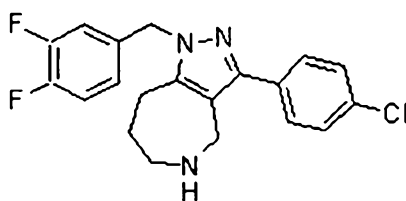
Exemplo 333



5 3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-metil-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-triaza-azuleno.

O composto do título (0,011 g), como um sal de cloridrato, foi preparado a partir de éster de terc-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,6,7,8-tetrahidro-1H-1,2,5-triaza-azuleno-5-carboxílico (Exemplo 59, Etapa C; 0,15 g) empregando-se brometo de 4-metilbenzila (0,09 g) em lugar de cloreto de benzila no Exemplo 59, Etapa D. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₁H₂₂ClN₃, 351,15; encontrado, m/z 352,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 7,46 - 7,39 (m, 2H), 7,21 - 7,18 (m, 2H), 6,98 - 6,95 (m, 2H), 6,77 - 6,74 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,46 - 3,43 (m, 2H), 2,96 - 2,92 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,01 - 1,97 (m, 2H).

15 Exemplo 334

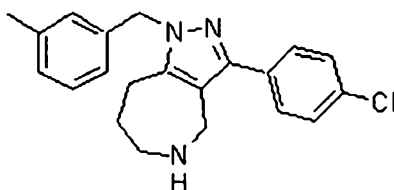


3-(4-Cloro-fenil)-1-(3,4-difluór-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-triaza-azuleno.

O composto do título (0,005 g) foi preparado a partir de éster de terc-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,6,7,8-tetrahidro-1H-1,2,5-triaza-azuleno-5-carboxílico (Exemplo 59, Etapa C; 0,07 g) empregando-se brometo de 3,4-difluorobenzila (0,06 g) em lugar de cloreto de benzila no Exemplo 59, Etapa D. MS (ESI): massa exata calculada para C₂₀H₁₈ClF₂N₃, 373,12; encontrado, m/z 374,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 7,39 - 7,34 (m, 4H), 7,16 - 7,10 (m, 1H), 6,98 - 6,97 (m, 1H), 6,89 - 6,88 (m, 1H), 5,27 (s,

2H), 3,81 (s, 2H), 3,09 - 3,06 (m, 2H), 2,80 - 2,76 (m, 2H), 1,75 - 1,70 (m, 2H).

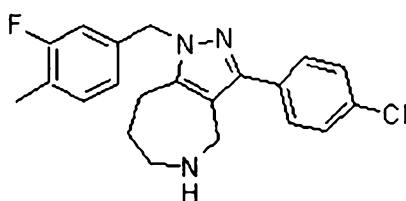
Exemplo 335



3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-metil-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-triaza-azuleno.

- 5 O composto do título (0,012 g) foi preparado a partir de éster de terc-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,6,7,8-tetrahidro-1H-1,2,5-triaza-azuleno-5-carboxílico (Exemplo 59, Etapa C; 0,1 g) empregando-se brometo de 3-metilbenzila (0,06 g) em lugar de cloreto de benzila no Exemplo 59, Etapa D. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{21}H_{22}ClN_3$, 351,15; encontrado, m/z 352,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7,49 - 7,43 (m, 4H), 7,19 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,92 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,16 - 3,13 (m, 2H), 2,88 - 2,85 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,80 - 1,77 (m, 2H).

Exemplo 336

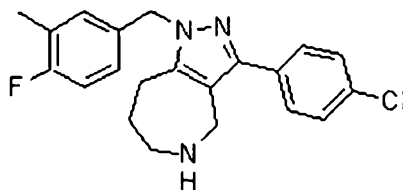


- 15 3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-flúor-4-metil-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-triaza-azuleno.

- O composto do título (0,002 g) foi preparado a partir de éster de terc-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,6,7,8-tetrahidro-1H-1,2,5-triaza-azuleno-5-carboxílico (Exemplo 59, Etapa C; 0,1 g) empregando-se brometo de 3-flúor-4-metilbenzila (0,09 g) em lugar de cloreto de benzila no Exemplo 59, Etapa D. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{21}H_{21}ClFN_3$, 369,14; encontrado, m/z 370,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7,49 - 7,43 (m, 4H), 7,19 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,88 - 6,80 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,16 - 3,13 (m, 2H), 2,87 - 2,85 (m, 2H), 2,23 (d, $J = 1,5$ Hz, 3H), 1,81 - 1,78

(m, 2H).

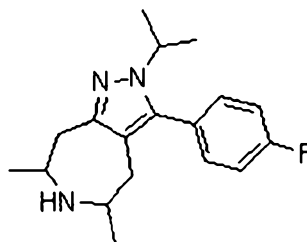
Exemplo 337



3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-flúor-3-metil-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,5-triaza-azuleno.

- 5 O composto do título (0,001 g) foi preparado a partir de éster de terc-butila de ácido 3-(4-cloro-fenil)-4,6,7,8-tetrahidro-1H-1,2,5-triaza-azuleno-5-carboxílico (Exemplo 59, Etapa C; 0,1 g) empregando-se brometo de 4-flúor-3-metilbenzila (0,09 g) em lugar de cloreto de benzila no Exemplo 59, Etapa D. MS (ESI): massa exata calculada para $C_{21}H_{21}ClFN_3$, 369,14; encontrado, m/z 370,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7,48 - 7,43 (m, 4H), 7,08 - 7,06 (m, 1H), 6,99 - 6,97 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,16 - 3,14 (m, 2H), 2,89 - 2,86 (m, 2H), 2,22 (d, $J = 1,6$ Hz, 3H), 1,80 (m, 2H).

Exemplo 338



- 15 3-(4-flúor-fenil)-2-isopropil-5,7-dimetil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno.

O composto do título foi preparado de uma maneira análoga a-
queles descritos acima.

Métodos de Ensaio

Farmacologia em vitro

- 20 1. Afinidade para sítios de ligação de receptor 5-HT₇

A afinidade dos compostos descritos nesta invenção para o sítio de ligação de receptor 5-HT₇ foi avaliada por ensaio de ligação de radioli-gando de competição único. O ensaio foi realizado em membranas prepara-

das de células HEK-293 que tinham sido submetidas a transfecção estável com o receptor 5-HT_{7a} de rato (GB: NM022938). As células foram raspadas das placas de cultura, suspensas em 50 mM de Tris-HCl pH 7,5 e coletadas através de centrifugação (1000 rpm durante 5 minutos). As pelotas de célula foram homogeneizadas (Polytron, 15 s, colocação 5) em 50 mM de Tris-HCl (pH 7,5), 5 mM de EDTA. Seguindo a centrifugação (15.000 rpm durante 25 minutos), membranas (135 µg de proteína/mL) foram re-suspensas no mesmo tampão e incubadas durante 60 minutos em temperatura ambiente com 1 nM de [³H]5-CT na presença de concentração crescente de compostos teste.

10 A ligação não específica foi definida na presença de 10 µM de 5-HT. A incubação foi interrompida por filtração rápida empregando a ceifeira de célula (Packard). Radioatividade foi contada em uma TopCount-NXT (Packard).

As curvas de inibição sigmoidais foram geradas e ajustadas por análise de regressão não linear (GrafPad Prisma). Valores de IC₅₀ (concentração que produz 50% de inibição de ligação de radioligando específico) foram calculados. Valores de K_i foram derivados de acordo com Cheng e Prusoff (*Biochem. Pharmacol.* (1973) 22: 3099-3108). Experiências foram conduzidas em triplicata.

15

Soluções de droga de matéria-prima (10 mM) foram preparadas em DMSO (a concentração de ensaio final de DMSO não excedendo 0,4%). Diluições de droga foram preparadas em tampão de ensaio. Os dados são mostrados na Tabela 1 abaixo.

20

2. Efeito sobre a atividade de adenilil ciclase

Propriedades funcionais em vitro dos compostos descritos nesta invenção foram avaliadas em um ensaio de adenilil ciclase. Células HEK-293 estavelmente transfectadas com o rato 5-HT_{7a} de rato foram semeadas em placas de 96 cavidades. As células foram lavadas com 200 µL de DNEM/F12 e incubadas durante 10 minutos com 80 µL de 2 mM de 3-isobutil-1-metilxantina. Compostos (10 µL) foram adicionados durante mais 10 minutos. Subseqüentemente, 5-CT (10 µL) foi adicionado. Depois de 20 minutos, a incubação foi interrompida pela adição de 20 µL de 0,5 N de HCl. as placas foram incubadas a 4°C durante 30 minutos. Vinte µL do sobrena-

25

30

dante foram analisados quanto ao teor de cAMP com um *kit* comercialmente disponível (Perkin Elmer) empregando-se ^{125}I -cAMP. Curvas sigmoidais de melhor ajuste foram calculadas por análise de regressão não linear empregando GrapPad Prism.

- 5 Atividade de adenilil ciclase de 5-CT em células r5-HT_{7a}/HEK-293 foi inibida pelo Exemplo 59 com um pKB ~ 8 estimado em bom acordo com o valor de K_i determinado a partir de estudos de ligação de [^3H]5-CT.

3. Afinidade para sítios de ligação de receptor 5-HT_{2A}

- 10 A afinidade dos compostos para o receptor 5-HT_{2A} de rato foi avaliada por ensaio de ligação de radioligando competitivo empregando [^3H]cetanserina como o radioligando. O ensaio foi realizado em membranas do córtex de rato como previamente descrito (Schotte, A., e outros, *Psychopharmacology* (1996) **124**: 57-73). Brevemente, tecido de cérebro (córtex de rato) foi homogeneizado em 20 volumes em peso de tecido úmido de tampão de Tris-HCl (50 mM, pH 7,4). A fração de membrana total foi coletada por centrifugação e lavada por ciclos de centrifugação subseqüentes (25 minutos em 25.000 g a 4°C). As membranas foram ressuspensas em tampão de Tris-HCl (50 mM, pH 7,4) contendo 1 nM de [^3H]cetanserina. A ligação não específica foi estimada na presença de 10 μM de risperidona. A incubação foi terminada por filtração rápida em filtros Whatman GF/B pré-embebidas em 0,1% de polietilenimina e uma etapa de lavagem com 1 mL de tampão de Tris-HCl frio, pH 7,4. Valores de pK_i para todos os compostos foram calculados por $\text{pK}_i = -\log K_i$ onde K_i foi calculado de acordo com o método de Cheng e Prusoff (*Biochem Pharmacol.* (1973) **22**: 3099-3108) ($\text{IC}_{50}/(1+[\text{S}]/K_d)$ foi $[\text{S}] = 1 \text{ nM}$; $K_d = 0,42 \text{ nM}$). Todos os valores na Tabela 1 são listados em unidades de nM. Os dados são mostrados na Tabela 1 abaixo.
- 15
- 20
- 25

4. Afinidade para sítios de ligação de receptor 5HT₂

- 30 A ligação de receptor foi realizada empregando os receptores 5-HT_{2A} (GB: X57830), 5-HT_{2B} (GB: Z36748) e 5-HT_{2C} (GB: M81778) recombinantes humanos. A afinidade dos compostos para os 3 sub-tipos de receptor 5-HT₂ humano diferentes foi avaliada por ensaios de ligação de radioligando

competitivo empregando [^3H]cetanserina (h5-HT_{2A}) ou [^3H]mesulergina (h5-HT_{2B} e h5-HT_{2C}). Os ensaios foram realizados em membranas preparadas de NIH3T3 estavelmente transfectado com h5-HT_{2A} ou CHO estavelmente transfectado com h5-HT_{2B} e h5-HT_{2C}. Valores de K_i para todos os compostos foram calculados de acordo com a equação de Cheng e Prusoff (Cheng e Prusoff, Biochem. Pharmacol. (1973) 22:3099-3108) ($\text{IC}_{50}/(1+[S]/K_d)$ onde $[S] = 1 \text{ nM}$ (5-HT_{2A}), 4 nM (5-HT_{2B}) e 3 nM (5-HT_{2C}); $K_d = 0,4 \text{ nM}$ (5-HT_{2A}), $3,5 \text{ nM}$ (5-HT_{2B}) e 3 nM (5-HT_{2C}). Os dados são mostrados na Tabela 1 abaixo.

5. Ensaio Funcional Em Vitro para Receptor 5-HT₂ (Cálcio Intracelular)

- Propriedades funcionais em vitro destes compostos nos subtipos de receptor 5-HT₂ diferentes foram determinadas empregando ensaio de cálcio com base em leitora de placa de imageamento fluorométrica (FLIPR) como previamente descrito (Porter e outros, 1999, Jerman, J.C. e outros Eur. J. Pharmacol. (2001) 414:23-30). Os receptores 5-HT₂ são ligados à família Gq de proteínas G e a ativação subsequente de fosfolipase C, indução de metabolismo de fosfoinosítídeo e a um aumento na concentração de cálcio intracelular. As mesmas linhagens de célula como descritas na seção prévia (ligação de receptor) foram empregadas para as experiências de FLIPR.

Tabela 1. Afinidades de ligação (nM)

EX	K_i 5-HT ₇	K_i 5-HT _{2A}	K_i 5-HT _{2B}	K_i 5-HT _{2C}
1	120	NT	NT	NT
17	70	NT	NT	NT
18	25	NT	NT	NT
22	45	NT	NT	NT
26	18	NT	NT	NT
38	pK _b 7,8	NT	NT	NT
47	7	9	64	24
57	15	NT	NT	NT
59	6	280	160	74
64	19	18	NT	NT
74	5	100	94	180

EX	K _i 5-HT ₇	K _i 5-HT _{2A}	K _i 5-HT _{2B}	K _i 5-HT _{2C}
75	7	200	100	320
76	8	210	350	690
87	33	NT	NT	NT
98	40	NT	NT	NT
100	30	NT	NT	NT
103	7,7	60	44	150
104	9	80	52	360
108	9	NT	100	800
111	17	NT	NT	NT
114	32	NT	90	400
117	20	NT	NT	NT
118	8	20	NT	NT
119	39	NT	NT	NT
120	40	NT	NT	NT
131	120	7	4,2	50
133	125	2,3	3,5	10
160	7	300	350	3500
165	4	100	310	180
166	8	80	560	590
167	75	NT	350	10000
172	37	NT	NT	NT
174	40	NT	NT	NT
177	80	7	7	110
178	85	3	3	NT
180	10	1,5	1,4	12
181	37	1,5	1,8	11
182	90	0,74	1,4	18
183	240	7	54	70
184	120	1	17	15

EX	K _i 5-HT ₇	K _i 5-HT _{2A}	K _i 5-HT _{2B}	K _i 5-HT _{2C}
186	61	1	24	20
190	16	10	22	51
191	30	NT	NT	NT
192	20	2,5	0,9	15
209	6	1,1	1,4	12
210	7	2	0,75	20
211	8,5	5	0,5	18
212	93	25	12	425
213	12	7,5	4,7	80
214	5	NT	2	170
215	30	8	95	NT
216	70	6	20	17
217	25	1	0,65	10
218	75	1,7	1,8	15
220	55	1,3	0,55	6,8
232	20	25	0,50	66
233	15	4	25	16
236	950	7	4,5	32
238	40	1	0,50	13
241	310	9	9,5	38
242	21	8	1,3	45
253	75	NT	25	625
255	60	NT	NT	NT
257	9	NT	2	110
273	5	400	NT	NT
276	90	3	2,5	90
277	150	0,9	3	40
278	35	0,1	0,2	10
279	80	0,8	1	45

EX	K _i 5-HT ₇	K _i 5-HT _{2A}	K _i 5-HT _{2B}	K _i 5-HT _{2C}
280	3300	1,5	6	120
282	100	6	20	200
283	5000	10	60	150
284	10	1	2	60
285	29	60	6	500
286	335	50	80	5000
298	50	5	6,5	60
299	35	1,7	9	26
300	10	0,3	0,8	12
301	40	1,6	3	100
302	100	0,2	1,3	21,5
305	600	20	60	2200
306	120	1	22	39
308	5200	2	3	162
309	130	30	15	130
310	475	0,2	0,4	30
311	80	140	100	3000
313	30	100	40	1000
315	12	9	3	300
316	9,1	60	530	5000

NT = não testado

REIVINDICAÇÕES

1. Composto tendo atividade de modulação de receptor de serotonina, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo consistindo em:

- 5 43 - 1-Benzil-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 44 - 1-Benzil-3-fenil-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 45 - 1-Benzil-3-(2-fluoro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 10 46 - 1-Benzil-3-(3-fluoro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 47 - 1-Benzil-3-(4-fluoro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 48 - 1-Benzil-3-(2,3-difluorofenil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 15 49 - 1-Benzil-3-(3,4-dicloro-fenil) -1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 50 - 1-[4-(1-Benzil-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azulen-3-il)-fenil]-etanona;
- 20 51 - 1-Benzil-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 52 - 1-Benzil-3-(3-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 53 - 3-(1-Benzil-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azulen-3-il)-benzonitrila;
- 25 54 - 4-(1-Benzil-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azulen-3-il)-benzonitrila;
- 55 - 1-(4-Cloro-benzil)-3-fenil-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 30 56 - 1-(4-Cloro-benzil)-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 57 - 1-Benzil-3-fenil-6-propil-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-

azuleno;

58 - 1-Benzil-6-isopropil-3-fenil-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

59 - 1-Benzil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-

5 azuleno;

60 - 1-Benzil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,5-triaza-azuleno;

61 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

10 63 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-etil-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

65 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-propil-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

15 67 - 1-Butil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

69 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-ciclo-hexil-etil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

71 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-fenetil-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

20 73 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-fluoro-3-metil-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

74 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-metil-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

25 75 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

76 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

77 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-metil-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

30 78 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-(3,4-difluoroo-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

79 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-nitro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-

1,2,6-triaza-azuleno;

80 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-fluoro-4-metil-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

81 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-(3,4-dimetil-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-
5 1,2,6-triaza-azuleno;

85 - éster metílico do ácido 5-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetra-hidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-il]-pentanóico;

86 - ácido 5- [3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetra-hidro-4H-1,2,6- triaza-azulen-1-il]-pentanóico;

87 - 5-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetra-hidro-4H-1,2,6-triaza-
10 azulen-1-il]-pentan-1-ol;

88 - éter metílico do ácido 4-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetra-hidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-il]-butírico;

91 - ácido 4-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetra-hidro-4H-1,2,6-triaza-
15 azulen-1-il]-butírico;

93 - 4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetra-hidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-il]-butan-1-ol;

96 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-fluoro-4-metoxi-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

98 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-nitro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-
20 1,2,6-triaza-azuleno;

99 - 4-(3-Fenil-5,6,7,8-tetra-hidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil)-fenilamina;

100 - N-[4-(3-fenil-5,6,7,8-tetra-hidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil)-fenil]-metanossulfonamida;
25

101 - N,N-[4-(3-fenil-5,6,7,8-tetra-hidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil)-fenil]-dimetanossulfonamida;

102 - 1-Benzil-3-p-tolil-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

103 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-tiofen-2-ilmetil-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-
30 1,2,6-triaza-azuleno;

104 - 1-Benzil-3-tiofen-2-il-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6- triaza-

azuleno;

105 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-metoxi-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

106 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

107 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-metil-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

108 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-(2,4-difluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

109 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-metoxi-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

110 - 1-(2-Cloro-benzil)-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

111 - 1-But-3-enil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

112 - 1-(2-Bromo-benzil)-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

113 - 1-(4-Bromo-benzil)-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

114 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-etil-butil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

115 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

116 - 1-(3-Bromo-benzil)-3-(4-clorofenil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

117 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-ciclo-hexilmetil-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

118 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-isobutil-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

119 - 1-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

120 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-(tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-1,4,5,6,7,8-

hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

121 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-(2,6-difluoroo-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

5 123 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-metoxi-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

124 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-metil-butil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

125 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-trifluorometil-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

10 128 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-metoxi-2-metil-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

134 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-prop-2-inil-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

15 135 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-pentafluorofenilmetil-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

137 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-(2,4,6-trifluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

138 - 2-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetra-hidro-4H-1,2,6- triaza-azulen-1-ilmetil]-benzonitrila;

20 142 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-naftalen-2-ilmetil-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

144 - éster etílico do ácido 5-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetra-hidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]-furano-2-carboxílico;

25 145 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-naftalen-1-ilmetil-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

147 - éster metílico do ácido [3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetra-hidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-il]-acético;

148 - 2-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetra-hidro-4H-1,2,6- triaza-azulen-1-il]-N-metil-acetamida;

30 150 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

152 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-(2,6-dimetil-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexa-

- hidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 154 - 1-(3,4-Bis-benzilaxi-benzil)-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 5 156 - 3-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetra-hidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]-fenol;
- 157 - 4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetra-hidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]-fenol;
- 158 - 4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetra-hidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]-3-metil-fenol;
- 10 159 - 4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetra-hidro-4H-1,2,6-triaza-azul-1-ilmetil]-benzeno-1,2-diol;
- 160 - 4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetra-hidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]-2-fluoro-fenol;
- 162 - 2-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetra-hidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]-fenol;
- 15 165 - 1-Benzil-3-(4-cloro-fenil)-6-metil-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 166 - 1-Benzil-3-(4-cloro-fenil)-6-etil-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 20 167 - 3-(4-Cloro-fenil)-6-(3,4-dimetoxi-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 168 - 1-Butil-3-(4-clorofenil)-6-(3,4-dimetoxi-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 169 - 1-Benzil-3-(4-cloro-fenil)-6-(3,4-dimetoxi-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 25 170 - éster metílico do ácido [1-Benzil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetra-hidro-1H-1,2,6-triaza-azulen-6-il]-acético;
- 171 - 2-[1-Benzil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetra-hidro-1H-1,2,6-triaza-azulen-6-il]-etanol;
- 30 172 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-fenil-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;
- 173 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-metil-benzil)-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-

- 1H-1,2,6-triaza-ciclopentaciclocteno;
 174 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-metil-benzil)-4,5,6,7,8,9-hexa-hidro-
 1H-1,2,7-triaza-ciclopentaciclocteno;
 175 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-(2-metil-benzil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-
 5 pirazol[3,4-c]piridina;
 182 - 2-Ciclopentil-3-(4-flúor-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-
 triaza-azuleno;
 190 - 3-(4-flúor-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-
 triaza-azuleno;
 10 230 - {4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetra-hidro-4H-1,2,6-triaza-
 azulén-1-ilmetil]-fenil -metil-amina;
 237 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-ciclobutil-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-
 triaza-azuleno;
 239 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-ciclo-hexil-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-
 15 triaza-azuleno;
 254 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-ciclo-heptil-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-
 triaza-azuleno;
 255 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-ciclo-octil-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-
 triaza-azuleno;
 20 273 - 1-benzil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-
 triaza-azuleno;
 316 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-piridin-4-ilmetil-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-
 1,2,6-triaza-azuleno;
 317 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-piridin-2-ilmetil-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-
 25 1,2,6-triaza-azuleno;
 319 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-piridin-3-ilmetil-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-
 1,2,6-triaza-azuleno;
 320 - éster metílico do ácido 4-[3-(4-cloro-fenil)-5,6,7,8-tetra-
 hidro-4H-1,2,6-triaza-azulén-1-ilmetil]-benzóico;
 30 321 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-(tetra-hidro-piran-4-il)-1,4,5,6,7,8-hexa-
 hidro-1,2,6-triaza-azuleno;
 322 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-metil-ciclo-hexil)-1,4,5,6,7,8-hexa-

hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

323 - {2-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetra-hidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-il]-etil}-dimetil-amina;

5 324 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-(1-oxipiridin-2-ilmetil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

325 - 2-[1-Benzil-3-(4-cloro-fenil)-4,5,7,8-tetra-hidro-1H-1,2,6-triaza-azulen-6-il]-acetamida;

326 - 3-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetra-hidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-il]-propionitrila;

10 332 - 1-(4-Cloro-benzil)-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,5-triaza-azuleno;

333 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-metil-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,5-triaza-azuleno;

15 334 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-(3,4-difluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,5-triaza-azuleno;

335 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-metil-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,5-triaza-azuleno;

336 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-fluoro-4-metil-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,5-triaza-azuleno; e

20 337 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-fluoro-3-metil-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,5-triaza-azuleno,

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo consistindo em:

25 59 - 1-Benzil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

74 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-metil-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

30 75 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-(4-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

76 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-(3-fluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

103 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-tiofen-2-ilmetil-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

104 - 1-Benzil-3-tiofen-2-il-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

5 108 - 3-(4-Cloro-fenil)-1-(2,4-difluoro-benzil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

160 - 4-[3-(4-Cloro-fenil)-5,6,7,8-tetra-hidro-4H-1,2,6-triaza-azulen-1-ilmetil]-2-fluoro-fenol;

10 165 - 1-Benzil-3-(4-cloro-fenil)-6-metil-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6- triaza-azuleno;

166 - 1-Benzil-3-(4-cloro-fenil)-6-etil-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno;

182 - 2-Ciclopentil-3-(4-flúor-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno;

15 190 - 3-(4-flúor-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno; e

273 - 1-benzil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno; e

20 um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos compostos definidos na reivindicação 1.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo consistindo em:

182 - 2-Ciclopentil-3-(4-flúor-fenil)-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno; e

25 190 - 3-(4-flúor-fenil)-2-isopropil-2,4,5,6,7,8-hexahidro-1,2,6-triaza-azuleno; e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

4.Composto, caracterizado pelo fato de que é o 1-Benzil-3-(4-clorofenil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno.

30 5. Composto, caracterizado pelo fato de que é o Sal citrato de 1-benzil-3-(4-cloro-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexa-hidro-1,2,6-triaza-azuleno.

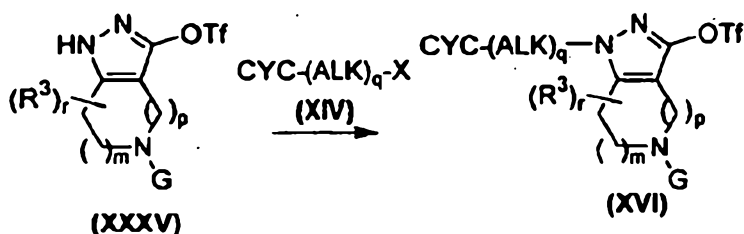
6. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o referido sal farmaceuticamente aceitável é um sal de

adição de amina eficaz.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o referido sal farmaceuticamente aceitável é selecionado do grupo que consiste em bromidrato, cloridrato, sulfato, bissulfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato; palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartarato, naftilato, mesilato, glicoheptonato, lactiobionato e laurilsulfonato.

8. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um veículo farmaceuticamente aceitável e uma quantidade terapêuticamente eficaz do composto como definido na reivindicação 1 ou seu sal farmaceuticamente aceitável.

9. Método para preparar um composto de fórmula (XVI), caracterizado pelo fato de que compreende a etapa de fazer reagir um composto de fórmula (XXXV) com um composto de fórmula (XIV):



em que

G é -C₁₋₆ alquila, -COOC₁₋₆ alquila, -(C=O)C₁₋₆ alquila, ou benzila não substituída ou substituída com -OC₁₋₆ alquila ou -C₁₋₆ alquila;

X é Cl, Br, I, OMs ou OTs;

m é 1 ou 2;

p é 1 ou 2, com a condição de que onde m for 1, p não é 1;

q é 0 ou 1;

r é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

ALK é um alquilenos C₁₋₈ ramificado ou não ramificado, alquenileno C₂₋₈, alquinileno C₂₋₈ ou cicloalquenileno C₃₋₈, opcionalmente mono, di ou trissubstituído com um substituinte independentemente selecionado do grupo consistindo em: -OH, -OC₁₋₆ alquila, -OC₃₋₆ cicloalquila, -CN, -NO₂, -N(R^a)R^b (em que R^a e R^b são independentemente selecionados de H, alquila C₁₋₆ ou alquenila C₂₋₆),

$-(C=O)N(R^a)R^b$, $-(N-R^c)COR^c$, $-(N-R^c)SO_2C_{1-6}$ alquila (em que R^c é H ou alquila C_{1-6}), $-(C=O)C_{1-6}$ alquila, $-(S(=O)_d)-C_{1-6}$ alquila (em que d é selecionado entre 0, 1 ou 2), $-SO_2N(R^a)R^b$, $-SCF_3$, halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-COOH$ e $-COOC_{1-6}$ alquila;

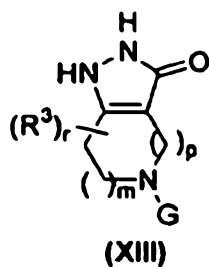
5 CYC é hidrogênio ou um anel carbocíclico, heterocíclico, arila ou heteroarila selecionado do grupo consistindo em:

(i) fenila, opcionalmente mono, di ou trissubstituída com R^q ou dissustituída nos carbonos adjacentes com $-OalquilaC_{1-4}$ alquinilenoO-, $-(CH_2)_{2-3}NH-$, $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)-$, $-(CH_2)_{2-3}N(C_{1-4}$ alquila)- ou $-(CH_2)_{1-2}N(C_{1-4}$ alquila)(CH_2)-;

R^3 é alquila C_{1-4} , alila, propargila ou benzila, cada uma opcionalmente substituída com $-alquila C_{1-3}$, $-OH$ ou halo;

e enantiômeros, diastereômeros, hidratos, solvatos e seus sais, ésteres e amidas farmaceuticamente aceitáveis.

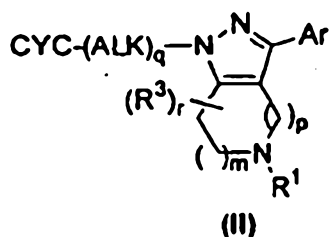
15 10. Método de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o referido composto de fórmula (XXXV) é preparado tratando um



composto de fórmula (XIII),

com um agente *triflating*.

20 11. Método de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o referido composto de fórmula (XVI) é subsequentemente reagido em pelo menos uma etapa para produzir um composto de fórmula (II):



em que

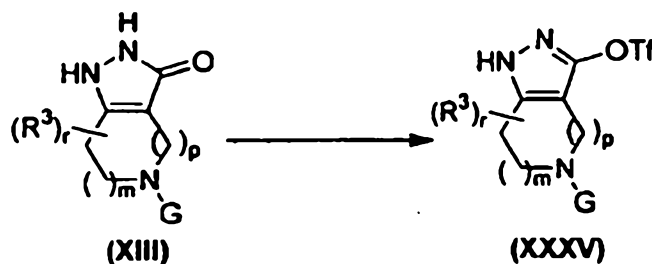
Ar é um anel arila ou heteroarila selecionado do grupo que consiste em:

a) fenila, opcionalmente mono, di ou trissubstituída com R^r ou dissustituída nos carbonos adjacentes com -OC₁₋₄ alquilenioO-, -(CH₂)₂₋₃NH-,
 5 , -(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-, -(CH₂)₂₋₃N (alquila C₁₋₄)- ou - (CH₂)₁₋₂N(alquila C₁₋₄)(CH₂)-;

R¹ é selecionado do grupo que consiste em H, alquila C₁₋₇, C₂₋₇ alquenila, C₂₋₇ alquinila, C₃₋₇ cicloalquila, C₃₋₇ cicloalquila C₁₋₇ alquila, C₃₋₇ cicloalquenila, C₃₋₇ cicloalquenila C₁₋₇ alquila e benzo-fundida C₄₋₇
 10 cicloalquila, cada uma opcionalmente mono, di ou trissubstituída com R^p;

R^p é selecionado do grupo consistindo de -OH, -OalquilaC₁₋₆, cicloalquila-C₃₋₆, -OC₃₋₆ cicloalquila, -CN, -NO₂, fenila, piridila, tienila, furanila, pirrolila, -N (R^s)R^u (em que R^s e R^u são independentemente selecionados entre H ou alquila C₁₋₆, ou podem ser considerados em
 15 conjunto com o nitrogênio de ligação para formar um anel de hidrocarboneto alifático, tendo o referido anel de 5 a 7 membros, tendo opcionalmente um carbono substituído por >O, =N-, >NH ou >N(C₁₋₄ alquila) e opcionalmente tendo uma ou duas ligações insaturadas no anel), -(C=O)N(R^s)R^u, -(N-R^v)COR^v, -(N-R^v)SO₂alquilaC₁₋₆ (em que R^v é H ou alquila C₁₋₆ ou dois R^v no
 20 mesmo substituinte podem ser tomados em conjunto com a amida de ligação para formar um anel de hidrocarboneto de outro modo alifático, possuindo o referido anel de 4 a 6 membros), -(C=O)alquilaC₁₋₆, -(S=(O)_n)-alquilaC₁₋₆ (em que n é selecionado entre 0, 1 ou 2), -SO₂N(R^s)R^u, -SCF₃, halo, -CF₃, -OCF₃, -COOH e -COOC₁₋₆alquila, em que os substituintes fenila,
 25 piridila, tienila, furanila e pirrolila anteriores são opcionalmente mono, di ou trissubstituídos com um substituinte independentemente selecionado do grupo que consiste em: -OH, alquila-C₁₋₆, -OC₁₋₆alquila, -CN, -NO₂, -N(R^a)R^b (em que R^a e R^b são independentemente selecionados entre: H, C₁₋₆ alquila ou C₂₋₆ alquenila), -(C=O)N(R^a)R^b, -(N-R^c)COR^c, -(N-R^c)SO₂C₁₋₆ alquila (em
 30 que R^c é H ou C₁₋₆ alquila), -(C=O)C₁₋₆ alquila, -(S=(O)_d)-C₁₋₆ alquila
 (em que d é selecionado entre 0, 1 ou 2), -SO₂N(R^a)R^b, -SCF₃, halo, -CF₃, -OCF₃, -COOH e -COOC₁₋₆alquila.

12. Método para preparar um composto de fórmula (XXXV), caracterizado pelo fato de que compreende a etapa de reagir um composto de fórmula (XIII) com um agente *triflating*:



5 em que

G é -C₁₋₆ alquila, -COOC₁₋₆ alquila, -(C=O)C₁₋₆ alquila, ou benzila não substituída ou substituída com -OC₁₋₆ alquila ou -C₁₋₆ alquila;

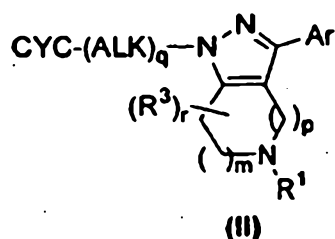
m é 1 ou 2;

p é 1 ou 2, com a condição de que onde m for 1, p não é 1;

10 r é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

R³ é alquila C₁₋₄, alila, propargila ou benzila, cada uma opcionalmente substituída com -alquila C₁₋₃, -OH ou halo; e enantiômeros, diastereômeros, hidratos, solvatos e seus sais, ésteres e amidas farmaceuticamente aceitáveis.

15 13. Método de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o referido composto de fórmula (XXXV) é subsequentemente reagido em pela menos uma etapa para produzir um composto de fórmula (II):



20 em que

q é 0 ou 1;

Ar é um anel arila ou heteroarila selecionado do grupo que consiste em:

a) fenila, opcionalmente mono, di ou trissubstituída com R^r ou

dissubstituída nos carbonos adjacentes com $-\text{OC}_{1-4}$ alquilenos, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NH}(\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{N}$ (alquila C_{1-4})- ou $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{N}$ (alquila C_{1-4})(CH_2)-;

5 CYC é hidrogênio ou um anel carbocíclico, heterocíclico, arila ou heteroarila selecionado do grupo consistindo em:

(i) fenila, opcionalmente mono, di ou trissubstituída com R^q ou disubstituída nos carbonos adjacentes com $-\text{OalquilaC}_{1-4}$ alquilenos, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NH}(\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{N}(\text{C}_{1-4}$ alquila)- ou $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{N}(\text{C}_{1-4}$ alquila)(CH_2)-;

10 ALK é um alquilenos C_{1-8} ramificado ou não ramificado, alquilenos C_{2-8} , alquilenos C_{2-8} ou cicloalquilenos C_{3-8} , opcionalmente mono, di ou trissubstituído com um substituinte independentemente selecionado do grupo consistindo em: $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{1-6}$ alquila, $-\text{OC}_{3-6}$ cicloalquila, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{R}^b$ (em que R^a e R^b são independentemente selecionados de H, alquila C_{1-6} ou alquilenos C_{2-6}), $-(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{R}^b$, $-(\text{N}-\text{R}^c)\text{COR}^c$, $-(\text{N}-\text{R}^c)\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ alquila (em que R^c é H ou alquila C_{1-6}), $-(\text{C}=\text{O})\text{C}_{1-6}$ alquila, $-(\text{S}=(\text{O})_d)-\text{C}_{1-6}$ alquila (em que d é selecionado entre 0, 1 ou 2), $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^a)\text{R}^b$, $-\text{SCF}_3$, halo, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{COOH}$ e $-\text{COOC}_{1-6}$ alquila;

20 R^1 é selecionado do grupo que consiste em H, alquila C_{1-7} , C_{2-7} alquilenos, C_{2-7} alquilenos, C_{3-7} cicloalquila, C_{3-7} cicloalquila C_{1-7} alquila, C_{3-7} cicloalquilenos, C_{3-7} cicloalquilenos C_{1-7} alquila e benzo-fundida C_{4-7} cicloalquila, cada uma opcionalmente mono, di ou trissubstituída com R^p ;

25 R^p é selecionado do grupo consistindo de $-\text{OH}$, $-\text{OalquilaC}_{1-6}$, cicloalquila- C_{3-6} , $-\text{OC}_{3-6}$ cicloalquila, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, fenila, piridila, tienila, furanila, pirrolila, $-\text{N}(\text{R}^s)\text{R}^u$ (em que R^s e R^u são independentemente selecionados entre H ou alquila C_{1-6} , ou podem ser considerados em conjunto com o nitrogênio de ligação para formar um anel de hidrocarboneto alifático, tendo o referido anel de 5 a 7 membros, tendo opcionalmente um carbono substituído por $>\text{O}$, $=\text{N}-$, $>\text{NH}$ ou $>\text{N}(\text{C}_{1-4}$ alquila) e opcionalmente tendo uma ou duas ligações insaturadas no anel), $-(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{R}^s)\text{R}^u$, $-(\text{N}-\text{R}^v)\text{COR}^v$, $-(\text{N}-\text{R}^v)\text{SO}_2\text{alquilaC}_{1-6}$ (em que R^v é H ou alquila C_{1-6} ou dois R^v no mesmo substituinte podem ser tomados em conjunto com a amida de

- ligação para formar um anel de hidrocarboneto de outro modo alifático, possuindo o referido anel de 4 a 6 membros), $-(C=O)alquilaC_{1-6}$, $-(S=(O)_n)-alquilaC_{1-6}$ (em que n é selecionado entre 0, 1 ou 2), $-SO_2N(R^s)R^u$, $-SCF_3$, halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-COOH$ e $-COOC_{1-6}alquila$, em que os substituintes fenila,
- 5 piridila, tienila, furanila e pirrolila anteriores são opcionalmente mono, di ou trissubstituídos com um substituinte independentemente selecionado do grupo que consiste em: $-OH$, $alquila-C_{1-6}$, $-OC_{1-6}alquila$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^a)R^b$ (em que R^a e R^b são independentemente selecionados entre: H, $C_{1-6}alquila$ ou $C_{2-6}alquenila$), $-(C=O)N(R^a)R^b$, $-(N-R^c)COR^c$, $-(N-R^c)SO_2C_{1-6}alquila$ (em
- 10 que R^c é H ou $C_{1-6}alquila$), $-(C=O)C_{1-6}alquila$, $-(S=(O)_d)-C_{1-6}alquila$ (em que d é selecionado entre 0, 1 ou 2), $-SO_2N(R^a)R^b$, $-SCF_3$, halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-COOH$ e $-COOC_{1-6}alquila$.