



Assinado
Digitalmente

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº PI 0911577-3

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: PI 0911577-3

(22) Data do Depósito: 01/04/2009

(43) Data da Publicação Nacional: 05/01/2016

(51) Classificação Internacional: C07D 471/20; C07D 487/20; A61K 31/437; A61K 31/55; A61K 31/407; A61P 33/02; A61P 33/06; A61K 31/424; A61K 31/438; C07D 498/22.

(30) Prioridade Unionista: EP 09 151117.0 de 22/01/2009; EP 08 155342.2 de 29/04/2008.

(54) Título: DERIVADOS ESPIRO-INDOL, SEUS USOS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS PARASÍTICAS, E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(73) Titular: NOVARTIS AG, Sociedade Suíça. Endereço: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, SUIÇA(CH)

(72) Inventor: SHI HUA ANG; PHILIPP KRASTEL; BIN ZOU; SEH YONG LEONG; LIYING JOCELYN TAN; WEI LIN JOSEPHINE WONG; BRYAN KS YEUNG.

(87) Publicação PCT: WO 2009/132921 de 05/11/2009

Prazo de Validade: 10 (dez) anos contados a partir de 23/02/2021, observadas as condições legais

Expedida em: 23/02/2021

Assinado digitalmente por:

Liane Elizabeth Caldeira Lage

Diretora de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
**"DERIVADOS ESPIRO-INDOL, SEUS USOS NO TRATAMENTO DE
DOENÇAS PARASÍTICAS, E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA".**

CAMPO TÉCNICO

[001] A presente invenção se refere a, entre outras coisas, novos compostos que são úteis como produtos farmacêuticos. A invenção é também se refere a composições farmacêuticas contendo os compostos, processos para sua preparação e usos dos compostos em várias aplicações medicinais, tal como para o tratamento de doenças parasíticas, por exemplo, malária, leishmaniose e doença de Chagas. São também fornecidos compostos que são uteis como intermediários, por exemplo, os compostos de Boc).

ANTECEDENTES

[002] A malária é uma doença infecciosa antiga causada por quatro parasitas protozoários, Plasmodium falciparum, Plasmodium vivax, Plasmodium malariae e Plasmodium ovale. Estes quatro parasitas são tipicamente transmitidos pela picada de um mosquito Anopheles fêmea infectado. A malária é um problema em muitas partes do mundo, e durante as últimas poucas décadas a carga de malária aumentou subitamente. Um estimado de 1 a 3 milhões de pessoas morrem a cada ano de malária – principalmente crianças sob a idade de 5 anos. Este aumento em mortalidade por malária é devido em parte ao fato de que o Plasmodium falciparum, o parasita da malária mais fatal, tem adquirido resistência contra quase todos os fármacos antimalariais disponíveis, com a exceção dos derivados de artemisinina.

[003] A leishmaniose é causada por uma de mais de vinte (20) variedades de protozoários parasíticos que pertencem ao gênero Leishmania, e é transmitida pela picada de mosquitos pólvora fêmeas. A leishmaniose é endêmica em alguns 90 países, incluindo muitas

áreas tropicais e subtropicais.

[004] Existem quatro formas principais de leishmaniose. A leishmaniose visceral, também chamada calazar, é a forma mais séria e é causada pelo parasita *Leishmania donovani*. Pacientes que desenvolvem leishmaniose visceral podem morrer dentro de meses, a menos que eles recebam tratamento. As duas principais terapias para leishmaniose visceral são os derivados de antimônio estibogluconato de sódio (Pentostam®) e antimoniato de meglumina (Glucantim®). O Estibogluconato de sódio foi usado durante aproximadamente 70 anos e a resistência a este fármaco é um problema crescente. Além disso, o tratamento é relativamente longo e doloroso, e pode causar efeitos indesejáveis.

[005] Tripanossomíase Africana Humana, também conhecida como doença do sono, é uma doença parasítica originada do vetor. Os parasitas envolvidos são protozoários que pertencem ao gênero *Trypanosoma*. Eles são transmitidos a humanos pelas picadas da mosca tsé-tsé (*Glossina* Genus) que adquiriram sua infecção de seres humanos ou de animais alojando os parasitas patogênicos humanos.

[006] A doença de Chagas (também chamada tripanossomíase americana) é outra doença parasítica humana que é endêmica entre as populações pobres no continente americano. A doença é causada pelo parasita protozoário *Trypanosoma cruzi*, que é transmitido a seres humanos por insetos sugadores de sangue. A doença humana ocorre em dois estágios: o estágio agudo, que ocorre imediatamente após a infecção, e o estágio crônico, que pode se desenvolver durante muitos anos. As infecções crônicas resultam em vários distúrbios neurológicos, incluindo demência, dano ao músculo cardíaco e algumas vezes dilatação do trato digestivo, bem como perda de peso. Não tratada, a doença crônica é algumas vezes fatal.

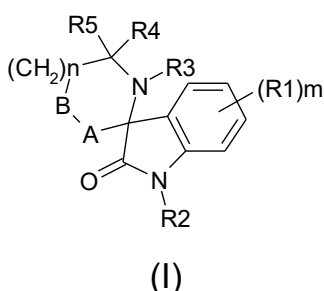
[007] Os fármacos atualmente disponíveis para tratamento da

doença de Chagas são nifurtimox e benznidazol. Entretanto, problemas com estas terapias atuais incluem seus efeitos colaterais adversos, a duração do tratamento, e o requisito para supervisão médica durante o tratamento. Além disso, o tratamento é realmente apenas eficaz quando realizado durante o estágio agudo da doença. Resistência aos dois fármacos de vanguarda já surgiu. O agente antifúngico anfotericina b foi proposto como um fármaco de segunda linha, porém este fármaco é dispendioso e relativamente tóxico.

[008] Em vista dos anteriores, é desejável desenvolver novos compostos para avaliação e uso como agentes antiparasíticos.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[009] Em um primeiro aspecto, a invenção fornece um composto de fórmula (I), ou um sal, éster ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo.



[010] na qual

[011] m é 1 ou 2;

[012] R1 é H, halogênio, alquila, haloalquila, alcóxi, amina ou arila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes.

[013] R2 é H, alquila, arilalquila ou alcóxicarbonila;

[014] ou (i) R3 é H ou alquila;

[015] R4 é H, alquila, hidroxialquila, –COOD em que D é um grupo alquila ou (ii) R3 e R4 formam parte de um anel heterociclo; R5 é H ou alquila;

[016] n é 1, 2 ou 3; e

[017] A e B são fundidos a, e formam parte de, um anel ou

heteroareno monocíclico ou policíclico substituído ou não substituído;

[018] contanto que se A e B forem fundidos a, e fazem parte das posições 2 e 3 de um indol não substituído, n é 1 ou 2, R2 e R3 são H, m é 1 e R1 está na posição 6 do espiro oxindol, então

(i) R1, R4 e R5 não serão todos H; ou (ii) se R1 é H, então

(a) R4 não será metila quando R5 for H e (b) R5 não será metila quando R4 for H; ou

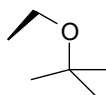
(iii) se R1 é Br, então (a) R4 e R5 não serão ambos H, e (b) R4 não será metila quando R5 é H, e (c) R5 não será metila quando R4 for H.

[019] Haloalquila é preferivelmente trifluórmétila. Amino pode ser, por exemplo, substituído por um ou dois substituintes, por exemplo, alquila inferior.

[020] Na fórmula acima, R1 pode ser, por exemplo, F, Cl, Br, metila, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C_6H_5$, $-(C_6H_4)CF_3$ ou $-(C_6H_4)O(C_6H_5)$. Em alguns exemplos, R1 pode ser di-Cl quando m é 2. Em outros exemplos R1 pode ser Cl quando m é 1. Convenientemente o R1 pode ser *para* ou *orto* ao átomo de nitrogênio (posição 5 ou 6 do espiro).

[021] R2 pode ser, por exemplo, metila, Bn ou Boc (para os significados de abreviações, por favor, vide posteriormente).

[022] R3 pode ser metila. R4 pode ser metila, etila, propila, isopropila, $-CH_2OH$, $-COOCH_3$ ou $-COOCH_2CH_3$. Em alguns exemplos, R3 e R4 podem juntos formar um substituinte divalente de fórmula (i):

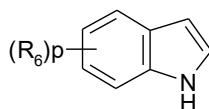


(i)

[023] Em alguns exemplos, R4 e R5 podem ambos ser metila.

[024] A e B podem ser fundidos a, e formam parte de imidazol,

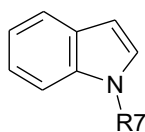
benzeno ou indol. Em alguns exemplos, A e B podem ser fundidos a, e fazem parte de benzeno substituído com um grupo doador de elétron (EDG) em uma das 4 posições restantes. Em outros exemplos, A e B podem ser fundidos a, e fazem parte de um indol substituído de fórmula (a):



(a)

[025] p pode ser 1, 2, 3 ou 4 e R6 pode ser um ou mais de um grupo compreendendo halogênio, haloalquila, alcóxi, hidrogênio, hidroxila, e nitrila.

ou (b):



(b)

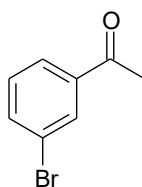
na qual

[026] R7 pode ser alquila, alcoxicarbonila, aril carbonila ou aril sulfonila.

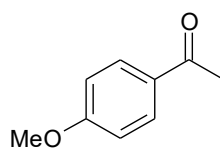
[027] A e B formam parte das posições 2 e 3 do indol.

[028] Em alguns exemplos, R6 pode ser Cl, CF₃ ou -OCH₃.

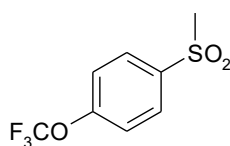
[029] Em alguns exemplos, R7 pode ser metila, Boc ou um substituinte de fórmula (ii), (iii), (iv) ou (v):



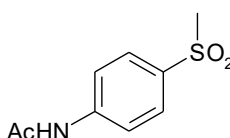
(ii)



(iii)

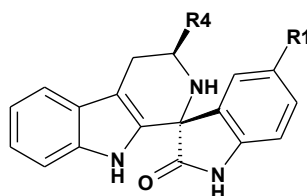


(iv)



(v)

[030] Em uma modalidade, a invenção se refere a um composto, ou um sal, éster ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, da fórmula:



(Ia)

[031] na qual

[032] R1 é um halogênio; e

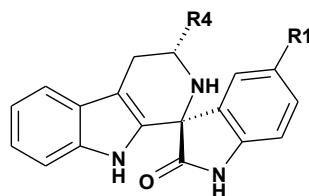
[033] R4 é alquila, hidroxialquila ou $-COOD$, em que D é um grupo alquila;

[034] contanto que se R1 for Br, R4 não será metila.

[035] Na fórmula acima, R1 pode ser Br ou Cl e R4 pode ser metila, etila, propila, isopropila, $-CH_2OH$, $-COOCH_3$ ou $-COOCH_2CH_3$.

[036] Em uma modalidade, a invenção se refere a um composto, ou um sal, éster ou profármaco farmacologicamente aceitável do

mesmo, da fórmula:



(Ib)

na qual

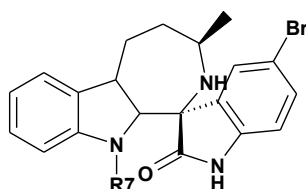
[037] R1 é um halogênio; e

[038] R4 é alquila, hidroalquila ou $-COOD$, em que D é um grupo alquila;

[039] contanto que se R1 for Br, R4 não será metila.

[040] Na fórmula acima, R1 pode ser Br ou Cl e R4 pode ser metila, etila, propila, isopropila, $-CH_2OH$, $-COOCH_3$ ou $-COOCH_2CH_3$.

[041] Em uma modalidade, a invenção se refere a um composto, ou um sal, éster ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, da fórmula:



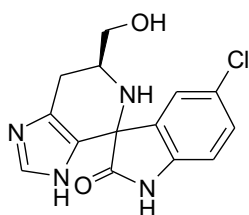
(Ic)

na qual

[042] R7 é aril carbonila ou aril sulfonila.

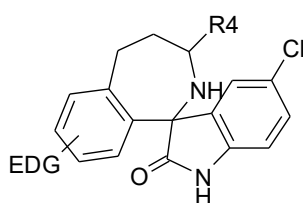
[043] Na fórmula acima, R7 pode ser um substituinte de fórmula (ii), (iii), (iv) ou (v) como acima definido para o composto de fórmula (I).

[044] Em uma modalidade, a invenção se refere a um composto, ou um sal, éster ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, da fórmula:



(Id)

[045] Em uma modalidade, a invenção se refere a um composto, ou um sal, éster ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, da fórmula:

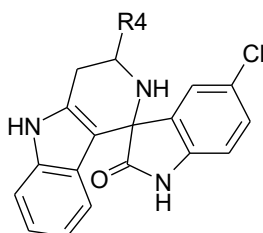


(Ie)

na qual

[046] R₄ é alquila.

[047] Em uma modalidade, a invenção se refere a um composto, ou um sal, éster ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, da fórmula:



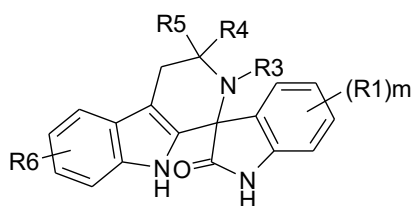
(If)

na qual

[048] R₄ é alquila.

[049] Na fórmula acima, R₄ pode ser metila ou etila.

[050] Em uma modalidade, a invenção se refere a um composto, ou um sal, éster ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, da fórmula:



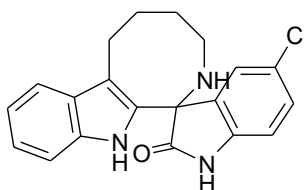
(Ih)

na qual

- [062] m é 1 ou 2;
- [063] R1 é H, halogênio, alquila, haloalquila, alcóxi ou amina;
- [064] R3 é H ou alquila;
- [065] R4 é H ou alquila;
- [066] R5 é H ou alquila; e
- [067] R6 é H, halogênio, haloalquila ou alcóxi;
- [068] contanto que se R3 e R6 forem H, m é 1 e R1 está na posição 6 do espiro oxindol, então
- (i) R1, R4 e R5 não serão todos H; ou
 - (ii) se R1 for H, então (a) R4 não será metila quando R5 for H e (b) R5 não será metila quando R4 for H; ou
 - (iii) se R1 for Br, então (a) R4 e R5 não serão ambos H, e (b) R4 não será metila quando R5 for H, e (c) R5 não será metila quando R4 for H.

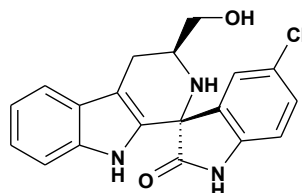
[069] Na fórmula acima, R1 pode ser F, Cl, Br, metila, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$ ou $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ e R6 pode ser Cl, $-\text{CF}_3$ ou $-\text{OCH}_3$. Em alguns exemplos, R1 pode ser di-Cl quando m for 2.

[070] Em uma modalidade, a invenção se refere a um composto, ou um sal, éster ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, da fórmula:



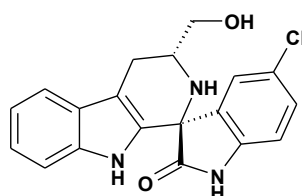
(Ii)

[071] Em uma modalidade, a invenção se refere a um composto, ou um sal, éster ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, da fórmula:



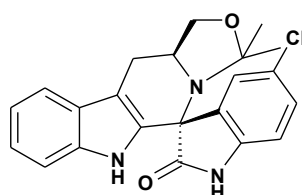
(lj)

[072] Em uma modalidade, a invenção se refere a um composto, ou um sal, éster ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, da fórmula:



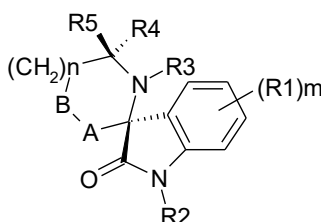
(lk)

[073] Em uma modalidade, a invenção se refere a um composto, ou um sal, éster ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, da fórmula:



(ll)

[074] Em uma modalidade, a invenção se refere a um composto, ou um sal, éster ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, da fórmula:



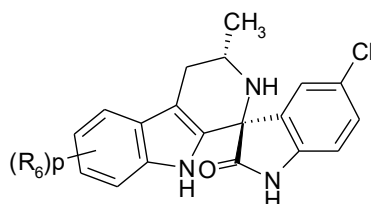
(Im)

na qual

- [075] m é 1 ou 2;
- [076] R1 é H, halogênio, alquila, haloalquila, alcóxi, amina ou arila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes;
- [077] R2 é H, alquila, arilalquila ou alcóxicarbonila;
- [078] R3 é H ou alquila;
- [079] R4 é H, alquila, hidroxialquila, –COOD em que D é um grupo alquila ou R3 e R4 formam parte de um anel heterociclo;
- [080] R5 é H ou alquila;
- [081] n é 1, 2 ou 3; e
- [082] A e B são fundidos a, e fazem parte de um areno ou heteroareno monocíclico ou policíclico não substituído ou substituído;
- [083] contanto que se A e B forem fundidos nas posições 2 e 3 de um in-dol não substituído, n for 1 ou 2, R2 e R3 forem H, m for 1 e R1 estiver na posição 6 do espiro oxindol, então
- [084] R1, R4 e R5 não serão todos H; or
- [085] se R1 for H, então R4 não será metila quando R5 for H e R5 não será metila quando R4 for H; ou
- [086] se R1 for Br, então R4 e R5 não serão ambos H, e R4 não será metila quando R5 for H, e R5 não será metila quando R4 for H.
- [087] Na fórmula acima, R1 pode ser F, Cl, Br, metila, –CF₃, –OCH₃, –N(CH₃)₂, –C₆H₅, –(C₆H₄)CF₃ ou –(C₆H₄)O(C₆H₅). Em alguns exemplos, R1 pode ser di-Cl quando m for 2. R2 pode ser metila, Bn ou Boc. R3 pode ser metila. R4 pode ser metila, etila, propila, isopropila, –CH₂OH, –COOCH₃ ou –COOCH₂CH₃. Em alguns exemplos, R4 e R5 podem ambos ser metila. A e B podem ser fundidos a imidazol, benzeno ou indol. Em alguns exemplos, A e B podem ser fundidos a benzeno substituído com um grupo doador de elétron (EDG). Em outros exemplos, A e B podem ser fundidos a um

indol substituído de fórmula (a) ou (b) como acima definido.

[088] Em uma modalidade, a invenção se refere a um composto, ou um sal, éster ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, da fórmula:



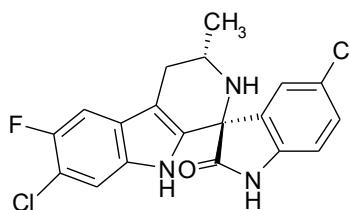
(In)

na qual

[089] p pode ser 1, 2, 3 ou 4, e

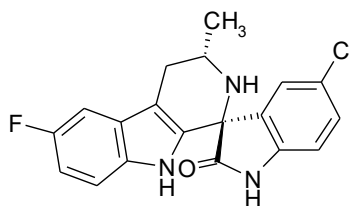
[090] R₆ pode ser um ou mais de um grupo compreendendo halogênio, haloalquila e alcóxi.

[091] Em uma modalidade, a invenção se refere a um composto, ou um sal, éster ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, da fórmula:



(Io)

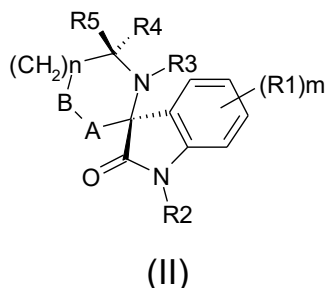
[092] Em uma modalidade, a invenção se refere a um composto, ou um sal, éster ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, da fórmula:



(Ip)

[093] Em outro aspecto, a invenção fornece um composto de fórmula (II), ou um sal, éster ou profármaco farmacologicamente

aceitável do mesmo:



na qual

[094] m é 1 ou 2;

[095] R1 é H, halogênio, alquila, haloalquila, alcóxi, amina ou arila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes;

[096] R2 é H, alquila, arilalquila ou alcoxicarbonila;

[097] R3 é H ou alquila;

[098] R4 é H, alquila, hidroxialquila, -COOD, em que D é um grupo alquila ou R3 e R4 formam parte de um anel heterociclo;

[099] R5 é H ou alquila;

[0100] n é 1, 2 ou 3; e

[0101] A e B são fundidos a, e fazem parte de um areno ou heteroareno monocíclico ou policíclico substituído ou não substituído.

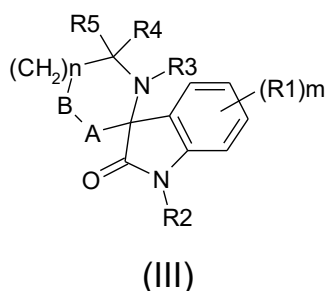
[0102] Na fórmula acima, R1 pode ser F, Cl, Br, metila, -CF₃, -OCH₃, -N(CH₃)₂, -C₆H₅, -(C₆H₄)CF₃ ou -(C₆H₄)O(C₆H₅). Em alguns exemplos, R1 pode ser di-Cl quando m for 2. R2 pode ser metila, Bn ou Boc. R3 pode ser metila. R4 pode ser metila, etila, propila, isopropila, -CH₂OH, -COOCH₃ ou -COOCH₂CH₃. Em alguns exemplos, R4 e R5 podem ambos ser metila. A e B podem ser fundidos a imidazol, benzeno ou indol. Em alguns exemplos, A e B podem ser fundidos a benzeno substituído com um grupo doador de elétron (EDG). Em outros exemplos, A e B podem ser fundidos a um indol substituído de fórmula (a) ou (b) como acima definido para o composto de fórmula (I).

[0103] Em outro aspecto, a invenção fornece uma composição

farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I) ou (II) ou um composto de quaisquer das fórmulas (Ia) a (Ip) como acima definido, ou um sal, éster ou profármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, em combinação com pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável, por exemplo, veículo e/ou diluente apropriado, por exemplo, incluindo cargas, aglutinantes, desintegrantes, condicionadores de fluxo, lubrificantes, açúcares ou adoçantes, fragrâncias, conservantes, estabilizadores, agentes de umectação e/ou emulsificantes, solubilizantes, sais para regular pressão osmótica e/ou tampões e opcionalmente uma segunda substância de profármaco. A composição farmacêutica pode ser usada para o tratamento e/ou prevenção de uma doença causada por um parasita tais como *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*, *Trypanosoma cruzi* ou um parasita do gênero *Leishmania* tal como, por exemplo, *Leishmania donovani*. A doença pode ser malária, leishmaniose ou doença de Chagas.

[0104] Em outro aspecto, a invenção fornece um composto de fórmula (I) ou (II) ou um composto de quaisquer das fórmulas (Ia) a (Ip) como acima definido, ou um sal, éster ou profármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, opcionalmente uma segunda substância de profármaco, para uso como um medicamento.

[0105] Em outro aspecto a invenção fornece o uso de um composto de fórmula (III), ou um sal, éster ou profármaco farmaceuticamente aceitável do mesmo, para a fabricação de um medicamento, por exemplo, uma composição farmacêutica, para o tratamento e/ou prevenção de uma infecção parasítica:



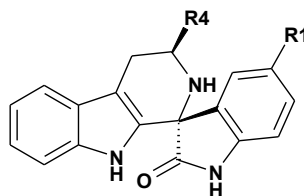
na qual

- [0106] m é 1 ou 2;
- [0107] R1 é H, halogênio, alquila, haloalquila, alcóxi, amina ou arila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes;
- [0108] R2 é H, alquila, arilalquila ou alcóxicarbonila;
- [0109] R3 é H ou alquila;
- [0110] R4 é H, alquila, hidroxialquila, -COOD em que D é um grupo alquila ou R3 e R4 formam parte de um anel heterocíclico;
- [0111] R5 é H ou alquila;
- [0112] n é 1, 2 ou 3; e
- [0113] A e B são fundidos a, e fazem parte de um areno ou heteroareno monocíclico ou policíclico substituído ou não substituído.
- [0114] Na fórmula acima, R1 pode ser F, Cl, Br, metila, -CF₃, -OCH₃, -N(CH₃)₂, -C₆H₅, -(C₆H₄)CF₃ ou -(C₆H₄)O(C₆H₅). Em alguns exemplos, R1 pode ser di-Cl quando m é 2. R2 pode ser metila, Bn ou Boc. R3 pode ser metila. R4 pode ser metila, etila, propila, isopropila, -CH₂OH, -COOCH₃ ou -COOCH₂CH₃. Em alguns exemplos, R3 e R4 podem juntos formar um substituinte de fórmula (i) como acima definido. Em alguns exemplos, R4 e R5 podem ambos ser metila. A e B podem ser fundidos a imidazol, benzeno ou indol. Em alguns exemplos, A e B podem ser fundidos a benzeno substituído com um grupo doador de elétron (EDG). Em outros exemplos, A e B podem ser fundidos a um indol substituído de fórmula (a) ou (b) como acima definido para o composto de fórmula (I).
- [0115] Em uma modalidade, a invenção se refere ao uso de um

composto de fórmula (I) ou (II) ou um composto de quaisquer das fórmulas (Ia) a (Ip) como acima definido, ou um sal, éster ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, para a fabricação de um medicamento, por exemplo, uma composição farmacêutica, para o tratamento e/ou prevenção de uma infecção parasítica.

[0116] Em uma modalidade, a invenção se refere ao uso de um composto de fórmula (IIIa), ou um sal, éster ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, para a fabricação de um medicamento, por exemplo, uma composição farmacêutica, para o tratamento e/ou prevenção de uma infecção parasítica.

[0117] Em uma modalidade, a invenção se refere ao uso de um composto de fórmula (IIIa), ou um sal, éster ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, para a fabricação de um medicamento, por exemplo, uma composição farmacêutica, para o tratamento e/ou prevenção de uma infecção parasítica:



(IIIa)

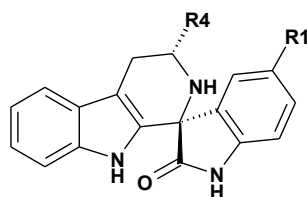
na qual

[0118] R1 é um halogênio; e

[0119] R4 é alquila, hidroxialquila ou $-\text{COOD}$ em que D é um grupo alquila.

[0120] Na fórmula acima, R1 pode ser Br ou Cl e R4 pode ser metila, etila, propila, isopropila, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{COOCH}_3$ ou $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$.

[0121] Em uma modalidade, a invenção se refere ao uso de um composto de fórmula (IIIb), ou um sal, éster ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, para a fabricação de um medicamento, por exemplo, uma composição farmacêutica, para o tratamento e/ou prevenção de uma infecção parasítica:



(IIIb)

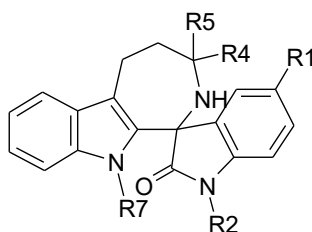
na qual

[0122] R1 é um halogênio; e

[0123] R4 é alquila, hidroxialquila ou $-\text{COOD}$, em que D é um grupo alquila.

[0124] Na fórmula acima, R1 pode ser Br ou Cl e R4 pode ser metila, etila, propila, isopropila, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{COOCH}_3$ ou $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$.

[0125] Em uma modalidade, a invenção se refere ao uso de um composto de fórmula (IIIc), ou um sal, éster ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, para a fabricação de um medicamento, por exemplo, uma composição farmacêutica, para o tratamento e/ou prevenção de uma infecção parasítica:



(IIIc)

na qual

[0126] R1 é halogênio ou arila opcionalmente substituído com um ou mais substituintes;

[0127] R2 é H, alquila, arilalquila ou alcóxicarbonila;

[0128] R4 é H ou alquila;

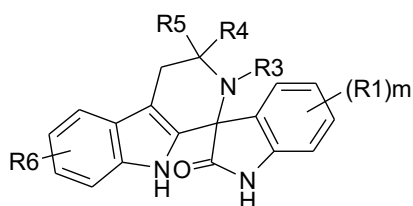
[0129] R5 é H ou alquila; e

[0130] R7 é H, alquila, alcóxicarbonila, aril carbonila ou aril sulfonila.

[0131] Na fórmula acima, R1 pode ser Br, Cl, F, $-\text{C}_6\text{H}_5$, $-(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CF}_3$ ou $-(\text{C}_6\text{H}_4)\text{O}(\text{C}_6\text{H}_5)$. R2 pode ser metila, Bn ou Boc. R4,

R5, ou ambos R4 e R5, podem ser metila. R7 pode ser metila, Boc ou um substituinte de fórmula (ii), (iii), (iv) ou (v) como acima definido para o composto de fórmula (I).

[0132] Em uma modalidade, a invenção se refere ao uso de um composto de fórmula (III d), ou um sal, éster ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, para a fabricação de um medicamento, por exemplo, uma composição farmacêutica, para o tratamento e/ou prevenção de uma infecção parasítica:



(III d)

na qual

[0133] m é 1 ou 2;

[0134] R1 é H, halogênio, alquila, haloalquila, alcóxi ou amina;

[0135] R3 é H ou alquila;

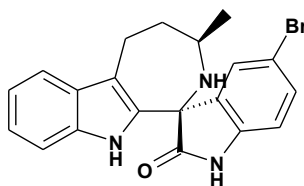
[0136] R4 é H ou alquila;

[0137] R5 é H ou alquila; e

[0138] R6 é H, halogênio, haloalquila ou alcóxi.

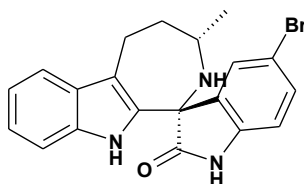
[0139] Na fórmula acima, R1 pode ser F, Cl, Br, metila, $-CF_3$, $-OCH_3$ ou $-N(CH_3)_2$ e R6 pode ser Cl, $-CF_3$ ou $-OCH_3$. Em alguns exemplos, R1 pode ser di-Cl quando m for 2.

[0140] Em uma modalidade, a invenção se refere ao uso de um composto de fórmula (III e), ou um sal, éster ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, para a fabricação de um medicamento, por exemplo, uma composição farmacêutica, para o tratamento e/ou prevenção de uma infecção parasítica:



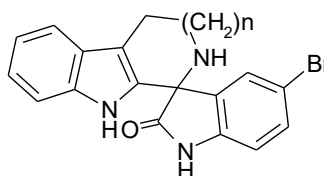
(IIIe)

[0141] Em uma modalidade, a invenção se refere ao uso de um composto de fórmula (IIIe), ou um sal, éster ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, para a fabricação de um medicamento, por exemplo, uma composição farmacêutica, para o tratamento e/ou prevenção de uma infecção parasitária:



(IIIff)

[0142] Em uma modalidade, a invenção se refere ao uso de um composto de fórmula (IIIg), ou um sal, éster ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, para a fabricação de um medicamento, por exemplo, uma composição farmacêutica, para o tratamento e/ou prevenção de uma infecção parasitária:



(IIIg)

na qual

[0143] n é 1 ou 2.

[0144] Em outro aspecto, a invenção fornece um composto de fórmula (I), (II) ou (III) ou um composto de quaisquer das fórmulas (Ia) a (Ip) e (IIIa) a (IIIg) como acima definido, ou um sal, éster ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo, para uso no

tratamento e/ou prevenção de uma doença causada por uma infecção por um parasita tais como, por exemplo, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*, *Trypanosoma cruzi* ou um parasita do gênero *Leishmania* tal como, por exemplo, *Leishmania donovani*.

[0145] Em ainda outro aspecto, a invenção fornece um método de tratar e/ou prevenir uma doença causada por um parasita tal como *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*, *Trypanosoma cruzi* ou um parasita do gênero *Leishmania* tal como, por exemplo, *Leishmania donovani*, compreendendo administrar a um paciente em necessidade do mesmo uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I), (II) ou (III) ou um composto de quaisquer das fórmulas (Ia) a (Ip) e (IIIa) a (IIIg) como acima definido, ou um sal, éster ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo. A doença pode ser malária, leishmaniose ou doença de Chagas.

[0146] Em outro aspecto a invenção fornece uma combinação de um composto de fórmula (I), (II) ou (III) ou um composto de quaisquer das fórmulas (Ia) a (Ip) e (IIIa) a (IIIg) como acima definido, ou um sal, éster ou profármaco farmacologicamente aceitável do mesmo com pelo menos uma segunda substância de profármaco. A segunda substância de profármaco pode ser um profármaco antimalarial tais como, por exemplo, artesunato, arteméter, di-hidro-artemisinina, mefloquina, cloroquina, sulfadoxina, pirimetamina, piperaquina, pironaridina, lumefantrina ou atovaquona.

[0147] Em outro aspecto a invenção fornece uma combinação farmacêutica, por exemplo, um kit, compreendendo a) um primeiro agente que é um composto de fórmula (I), (II) ou (III) ou um composto de quaisquer das fórmulas (Ia) a (Ip) e (IIIa) a (IIIg) como acima definido, na forma livre ou na forma de sal farmacologicamente

aceitável, e b) pelo menos um coagente. O kit pode compreender instruções para sua administração.

[0148] Em ainda outro aspecto, a invenção fornece um método para preparar um composto de fórmula (I), (II) ou (III) ou um composto de quaisquer das fórmulas (Ia) a (Ip) e (IIIa) a (IIIg) como acima definido, compreendendo: reagir uma amina com uma isatina.

DESCRIÇÃO DETALHADA

Definições

[0149] O termo "alquila" como usado aqui com referência ao grupo alquila se refere a grupos hidrocarbonato de cadeia linear ou ramificada, compreendendo preferivelmente 1 a 15 átomos de carbono, preferivelmente alquila é alquila inferior.

[0150] O termo "alquila inferior" como usado aqui se refere a grupos alquila de cadeia linear ou ramificada compreendendo 1 a 6 átomos de carbono. Exemplos de grupos alquila incluem, porém não são limitados a, metila, etila, *n*-propila, *i*-propila, *n*-butila, *i*-butila, *sec*-butila, *t*-butila, pentila, hexila, heptila, nonila, decila, etc.

[0151] O termo "cicloalquila" se refere a um anel saturado ou parcialmente saturado (não aromático) compreendendo preferivelmente 3 a 8 átomos de carbono. Exemplos incluem, porém não são limitados a, ciclopropila, ciclopentila, ciclo-hexila e ciclo-heptila.

[0152] Qualquer grupo alquila como acima definido pode ser substituído com um ou mais substituintes incluindo, porém não limitado a, substituintes tais como halogênio, alquila inferior, alcóxi inferior, hidróxi, mercapto, amino, carbóxi, cicloalquila, arila, heteroarila, e similares. Exemplos de grupos alquila substituídos incluem, porém não são limitados a, grupos haloalquila tais como flúormetila, diflúormetila, triflúormetila e pentaflúoretila ou outros grupos alquila substituídos tais como hidroximetila, 1- ou 2-hidroxietila, metoximetila, 1- ou 2-etoxietila,

carboximetila, 1- ou 2-carboxietila, e similares.

[0153] O termo "arila" como usado aqui se refere a um anel aromático tendo 6 a 18 átomos de carbono e inclui grupos monocíclicos bem como grupos multicíclicos (policíclicos), por exemplo, grupos fundidos tais como grupos bicíclicos tricíclicos. Exemplos incluem, porém não são limitados a, grupo fenila, grupo naftila e grupo antracena. Um grupo arila pode ser não substituído ou substituído em uma ou mais posições de anel com um ou mais substituintes incluindo, porém não limitado a, C₁₋₇ alquila tais como metila, hidróxi, alcóxi, acila, acilóxi, SCN, ciano, nitro, tioalcóxi, fenila, heteroalquilarila, alquilsulfonila, halogênio, acetamido, e formila. Preferivelmente arila é fenila. Preferivelmente não existe nenhum substituinte ou um substituinte.

[0154] O termo "alquilarila" como usado aqui se refere ao grupo - aril-R, em que R é um grupo alquila como acima definido, e arila é como acima definido. Um exemplo é -(C₆H₄)CF₃.

[0155] O termo "arilalquila" como usado aqui se refere ao grupo - alquil-R em que R é um grupo arila como acima definido, e alquila é como acima definido. Um exemplo é benzila.

[0156] O termo "heterociclo" ou "heterocíclico" significa um anel saturado ou parcialmente saturado (não aromático) tendo 5 a 18 átomos, incluindo pelo menos um heteroátomo, tal como, porém não limitado a, N, O e S, dentro do anel. O grupo heterocíclico pode ser não substituído ou substituído com um ou mais substituintes, incluindo porém não limitado a, alquila, halogênio, alcóxi, hidroxila, mercapto, carbóxi, e fenila. O(s) heteroátomo(s), bem como os átomos de carbono do grupo, podem ser substituídos. O heterociclo pode opcionalmente ser fundido ou em ponte com um ou mais anéis de benzeno e/ou a um outro anel heterocíclico e/ou a um anel alicíclico.

[0157] O termo "heteroarila" significa um anel aromático tendo 5 a

18 átomos, preferivelmente 5 ou 6 átomos, incluindo pelo menos um heteroátomo, tal como, porém não limitado a, N, O e S, dentro do anel. O termo "heteroarila" inclui grupos monocíclicos bem como grupos multicíclicos, por exemplo, grupos fundidos tais como grupos bicíclicos e tricíclicos. O grupo heteroarila pode ser não substituído ou substituído em uma ou mais posições de anel com um ou mais substituintes incluindo, porém não limitado a, alquila, hidróxi, alcóxi, acila, acilóxi, SCN, ciano, nitro, tioalcóxi, fenila, heteroalquilarila, alquilsulfonila, halogênio, e formila. A heteroarila pode opcionalmente ser fundida ou em ponte com um ou mais anéis benzeno e/ou a um outro anel heteroarila e/ou a um anel alicíclico.

[0158] Exemplos de grupos heterocíclico e heteroarila incluem, porém não são limitados a, morfolinila, piperazinila, piperidinila, piridila, pirrolidinila, pirazinila, pirimidinila, purinila, benzimidazolila, benzoxazolil, benzotiazolila, benzofuranila, benzofurazanila, benzopirazolila, benzotriazolila, benzotiofenila, carbazolila, carbolinila, cinolinila, indolila, isoindolila, indolinila, imidazolila, indolazinila, indazolila, morfolinila, quinoxalinila, quinolila, isoquinolila, quinazolinila, 1,2,3,4-tetra-hidroquinolinila, tetra-hidropiranila, tetrazolopiridila, tiadiazolila, tienila, azetidínila, 1,4-dioxanila, hexa-hidroazepínila, piridila (por exemplo piridina-2-*apenas*), tiomorfolinila, di-hidrobenzimidazolila, di-hidrobenzofuranila, di-hidrobenzotiofenila, di-hidrobenzoxazolila, di-hidrofuranila, di-hidroimidazolila, di-hidroisoxazolila, di-hidroisotiazolila, di-hidro-oxadiazolila, di-hidro-oxazolila, di-hidropirazinila, di-hidropirazolila, di-hidropiridinila, di-hidropirimidinila, di-hidropirrolila, di-hidroquinolinila, di-hidrotetrazolila, di-hidrotiadiazolila, di-hidrotiazolila, di-hidrotienila, di-hidrotriazolila, di-hidroazetidínila, metilenodioxibenzoíla, tetra-hidrofuranila, tetra-hidrotienila, tiazolila, isotiazolila, isoxazolila, imidazolila, indanila, naftipiridinila, oxadiazolila, oxazolila, oxazolína, isoxazolína, oxetanila,

piranila, pirazinila, piridopiridinila, piridazinila, pirrolila, pirazolila, pirrolila, fenantridinila, triazolila, tienila, furanila, isobenzofuranila, ou tetrazolila, particularmente heterociclos contendo N tais como piridila, piperidinila, pirimidinila, pirrolidinila, piperazinila, quinazolinila, 2,2,6,6-tetrametilpiperidila e morfolinila.

[0159] O termo "areno" como usado aqui se refere a um composto de hidrocarbonato aromático monocíclico ou policíclico. Exemplos de arenos incluem, porém não são limitados a, benzeno, naftaleno, tolueno, xileno, estireno, etilbenzeno, cumeno, e geralmente anéis de benzeno com um ou mais substituintes ou cadeias laterais alifáticos.

[0160] O termo "heteroareno" como usado aqui se refere a um composto heterocíclico formalmente derivado de um areno por substituição de um ou mais grupos metina (-C=) e/ou vinileno (-CH=CH-) por heteroátomos trivalentes ou divalentes, respectivamente, de uma tal maneira para manter a característica de sistema π -elétron contínua de sistemas aromáticos e diversos π -elétrons fora de plano correspondentes à norma Hückel ($4n + 2$) (em que n é um número inteiro). Exemplos de heteroarenos incluem, porém não são limitados a, tiofeno, furano, piridina e preferivelmente indol.

[0161] O termo "alcóxi" como usado aqui se refere ao grupo -OR, em que R é alquila como acima definido. O termo "alcóxi inferior" tem um significado correspondente ao termo "alquila inferior" como acima definido. Exemplos de grupos alcóxi inferiores incluem, porém não são limitados a, metóxi, etóxi, *n*-propóxi, *i*-propóxi, *n*-butóxi, *i*-butóxi, *sec*-butóxi e *t*-butóxi.

[0162] O termo "carbonila" como usado aqui se refere ao grupo -C(=O)-.

[0163] O termo "alcoxicarbonila" como usado aqui se refere ao grupo -COR em que R é um grupo alcóxi como acima definido. Um exemplo é Boc.

[0164] O termo "arilcarbonila" como usado aqui se refere ao grupo -COR em que R é um grupo arila como acima definido.

[0165] O termo "sulfonila" como usado aqui se refere ao grupo -SO₂-.

[0166] O termo "arilsulfonila" como usado aqui se refere ao grupo -SO₂R em que R é um grupo arila como acima definido.

[0167] O termo "hidroxialquila" como usado aqui se refere ao grupo -ROH em que R é um grupo alquila como acima definido.

[0168] O termo "éter" como usado aqui se refere a um grupo representado pela fórmula -ROR', em que R e R' podem ser, independentemente, um grupo alquila, arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila como acima definido.

[0169] O termo "amino" como usado aqui se refere a um grupo de fórmula -NRR₁, em que cada R e R₁ é independentemente um grupo alquila como acima definido ou hidrogênio.

[0170] O termo "halo" ou "halogênio" como usado aqui se refere a F, Cl, Br ou I.

[0171] O termo "éster" como usado aqui se refere ao grupo -COOR, em que R é um grupo alquila ou arila como acima definido.

[0172] O termo "espiro" como usado aqui se refere a um grupo ciclo ligado a outro anel por meio de um átomo de carbono comum a ambos anéis.

[0173] O termo "substituído" destina-se a descrever porções tendo substituintes substituindo um átomo de hidrogênio ou um ou mais átomos, por exemplo, C, O ou N, de uma molécula; convenientemente um ou dois átomos são substituídos.

[0174] Qualquer cadeia de hidrocarbonato que não é de outro modo descrita aqui, convenientemente contém um ou dois átomos de carbono quando não cíclica e 6 átomos de carbono quando cíclica. O termo "alquilenos" é tipicamente de 2 átomos de carbono.

[0175] O termo "profármaco" como usado aqui significa um derivado farmacologicamente aceitável do composto de fórmula (I), (II), (III) ou (IV) como acima definido, tal que uma biotransformação in vivo do derivado fornece o composto como definido na fórmula (I), (II), (III) ou (IV). Profármacos de compostos de fórmula (I), (II), (III) e (IV) podem ser preparados modificando grupos funcionais presentes nos compostos, tais como grupos hidróxi ou ácido, de uma tal maneira que os grupos modificados são clivados in vivo para fornecer o composto de origem. Profármacos adequados incluem, por exemplo, ésteres ou amidas.

[0176] O termo "sais" incluem sais de adição de ácido não tóxicos terapeuticamente ativos derivados dos compostos de fórmula (I), (II), (III) e (IV). Sais de adição de ácido podem ser obtidos tratando a forma de base dos compostos com ácidos apropriados. Os compostos da invenção contendo prótons ácidos podem também ser convertidos nas suas formas de sal de adição de base não tóxicas terapeuticamente ativas por tratamento com bases orgânicas e inorgânicas apropriadas. Convenientemente, as formas de sal de adição de ácido ou base podem ser convertidas nas formas livres por tratamento com um ácido ou base apropriado.

[0177] O termo "sal de adição" como usado no presente contexto também compreende os solvatos que os compostos da invenção, bem como os sais deste, são capazes de formar. Tais solvatos incluem, por exemplo, lítio, sódio, succinato, malonato, nitrato, amônio, fosfato, formiato, carbonato, malato, cloridrato, bromidrato, iodidrato, maleato, fumarato, metanossulfonato, acetato, sulfato, tartrato, citrato, para-toluenossulfonato, e trifluoracetato.

[0178] O termo "grupo de proteção" significa um grupo que mascara um grupo funcional em uma molécula, de modo que a quimiosseletividade seja possível durante a reação. Grupos de

proteção adequados são preferivelmente simples para incorporar, estáveis às condições de reação relevantes e fáceis de remover. Tais grupos de proteção são conhecidos por aqueles versados na técnica e são descritos em *Protective groups in Organic Synthesis* by Theodora W Greene (John Wiley & Sons Canada, Ltd). Grupos de proteção adequados incluem, por exemplo, Alloc, benzoíla, benzila, Boc, Cbz, TBS, TPDMS, Fmoc, PMB, ftalimididas, tosila e Troc.

[0179] O termo "tratar", "tratando", "tratado" ou "tratamento" inclui a prevenção, diminuição ou alívio de pelo menos um sintoma associado a ou causado pelo estado, doença ou distúrbio sendo tratado.

[0180] O termo "prevenir", "prevenindo" ou "prevenção" inclui a prevenção de pelo menos um sintoma associado a ou causado pelo estado, doença ou distúrbio sendo prevenido.

[0181] O termo "paciente" inclui organismos que são capazes de sofrer de, ou afligidos ou infectados com, uma doença parasítica, por exemplo, mamíferos tais como seres humanos, vacas, cavalos, porcos, ovelhas, gatos, cachorros, cabras, camundongos, coelhos, ratos e animais não humanos transgênicos. Em algumas modalidades o paciente é um ser humano, por exemplo, um ser humano capaz de sofrer de, ou afligido com, malária.

[0182] Uma "doença parasítica" inclui distúrbios e estados que são associados a uma infecção parasítica em um indivíduo.

[0183] O termo "quantidade eficaz" de um composto da invenção é a quantidade necessária ou suficiente para tratar ou prevenir uma doença causada por um parasita, tal como *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*, *Trypanosoma cruzi* ou um parasita do gênero *Leishmania* tal como, por exemplo, *Leishmania donovani*. A quantidade eficaz pode variar dependendo do composto empregado, o modo de administração, o

tratamento desejado e a doença indicada, bem como outros fatores tais como a idade do paciente, peso corporal, saúde geral e sexo. Alguém versado na técnica seria capaz de estudar os fatores descritos aqui e fazer uma determinação considerando a quantidade eficaz de um composto da invenção sem experimentação indevida.

[0184] O termo "composição farmacêutica" inclui preparações, por exemplo, medicamentos, adequados para administração em mamíferos, por exemplo, seres humanos.

[0185] Compostos fornecidos pela invenção são a seguir designados como "composto(s) da invenção". Um composto da invenção inclui um composto em qualquer forma, por exemplo, em forma livre, na forma de um sal, na forma de um solvato e na forma de um sal e um solvato. Os compostos da invenção abrangem os compostos de fórmula I, II e III incluindo um sal, éster ou profármaco farmaceuticamente aceitável do mesmos.

[0186] Será apreciado que qualquer subgênero de um substituinte pode ser combinado com outro gênero ou subgênero de outro substituinte ou substituintes.

[0187] Será apreciado que os compostos da invenção podem existir na forma de isômeros óticos, racematos ou diastereoisômeros. O escopo desta invenção abrange todas as formas estereoquimicamente isoméricas dos compostos. O termo "formas estereoquimicamente isoméricas" como usado aqui portanto significa todas as formas isoméricas possíveis que os compostos da invenção podem possuir. A menos que de outro modo mencionado ou indicado, as estruturas químicas, fórmulas e nomes sistemáticos dos compostos denotam a mistura de todas as formas estereoquimicamente isoméricas possíveis, contendo todos diastereômeros e enantiômeros da estrutura molecular básica. Em particular, centros estereogênicos podem ter a configuração R- ou S-.

[0188] Será também apreciado que os compostos da invenção podem existir como tautômeros, por exemplo como formas tautoméricas de ceto-enol. O escopo desta invenção abrange todas tais formas tautoméricas.

[0189] Os compostos da invenção são úteis no tratamento e prevenção de infecções por um patógeno, como indicado em testes-padrão in vitro e in vivo, por exemplo, como descrito a seguir. O patógeno pode ser um parasita, em particular, um parasita Plasmodium, um parasita Leishmania ou um parasita Trypanosoma. Mais particularmente, o patógeno pode ser Plasmodium falciparum, Plasmodium vivax, Plasmodium malariae, Plasmodium ovale, Trypanosoma cruzi ou um parasita do gênero Leishmania tal como, por exemplo, Leishmania donovani.

[0190] Os compostos da invenção e particularmente como exemplificado, em forma de sal farmacologicamente aceitável ou livre, exibem propriedades farmacológicas valiosas, por exemplo, como agentes antiparasíticos, por exemplo, como indicado pelos testes dos exemplos A e B a seguir e são portanto indicados para terapia.

[0191] Os compostos da invenção exibem um IC50 contra Plasmodium falciparum variando de cerca de 0,1 nM a cerca de 5000 nM, por exemplo, menos que cerca de 100 nM a maior que cerca de 5000 nM, em particular menos que cerca de 500 nM, mais particularmente menos que cerca de 100 nM, ainda mais particularmente menos que cerca de 50 nM, e mais particularmente menos que cerca de 20 nM. Tipicamente os compostos da invenção têm atividades maiores do que 5 nM ou 0,5 nM.

[0192] A dosagem requerida para uso farmacêutico pode variar entre outras coisas dependendo do modo de administração, a condição particular a ser tratada, o efeito desejado, o composto empregado, idade do paciente, peso corporal, etc. Em geral,

resultados satisfatórios são indicados para serem obtidos sistemicamente em dosagens diárias de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 300 mg/kg por peso corporal, por exemplo, 0,01 a cerca de 10 tais como 1 a 10 mg/kg.

[0193] Uma dosagem diária indicada no mamífero maior, por exemplo, seres humanos, está na faixa de cerca de 1 mg a cerca de 10,000 mg, por exemplo 10 a 700 mg convenientemente administrados, por exemplo, em doses divididas até seis vezes ao dia ou em forma retardada. Formas de dosagem unitária adequadas para administração oral compreendem de aproximadamente 10 mg a 1000 mg de ingrediente ativo. Com base nos testes descritos a seguir, uma dose diária típica para os compostos nos exemplos 50 e 62 (compostos 37 e 51) para seres humanos está em torno de 4 mg/kg, por exemplo, cerca de 300 mg.

[0194] Os compostos da invenção podem ser administrados na forma livre ou na forma de sal farmacologicamente aceitável.

[0195] Os compostos preferidos são os exemplos 50 e 62 que têm a configuração S em C3' (o carbono espiro indol). Um grupo de compostos compreende aqueles que têm a mesma configuração no átomo de carbono espiro, por exemplo, C3'.

[0196] Um outro grupo de compostos em que R4 é diferente de R5. Um grupo adicional de compostos tem a mesma configuração a C1,2' (à qual R4 e R5 são ligados) como a configuração de exemplo 48 em C1,2'

[0197] Os compostos da invenção podem ser administrados por qualquer rotina convencional, em particular enteralmente, por exemplo, oralmente, por exemplo, na forma de comprimidos ou cápsulas, ou parenteralmente, por exemplo, na forma de soluções injetáveis, ou suspensões topicamente, por exemplo, na forma de loções, géis, unguentos ou cremes, ou em uma forma nasal ou de supositório.

[0198] Dependendo do modo de administração, a composição farmacêutica pode compreender de 0,05 a 99% em peso, mais particularmente de 0,1 a 70% em peso, ainda mais particularmente de 30 a 70% em peso do ingrediente ativo, e de 1 a 99,95% em peso, mais particularmente de 30 a 99,9% em peso, ainda mais particularmente de 30 a 70% em peso de um veículo farmacêuticamente aceitável, todas as percentagens sendo baseadas na composição total.

[0199] A composição farmacêutica podem adicionalmente conter vários outros ingredientes conhecidos na técnica, por exemplo, um lubrificante, agente estabilizante, agente de tamponamento, agente emulsificante, agente regulador da viscosidade, tensoativo ou conservante.

[0200] Composições farmacêuticas compreendendo um composto da invenção na forma livre ou na forma de sal farmacêuticamente aceitável em associação com pelo menos um veículo ou diluente farmacêutico aceitável podem ser preparadas de maneira convencional por mistura com um veículo ou diluente farmacêutico aceitável e exibem a mesma ordem de atividade dos compostos livres.

[0201] Os compostos da invenção podem ser administrados sozinhos ou em combinação com uma segunda substância de profármaco. Para conseguir maior eficácia e prevenir o desenvolvimento de resistência ao fármaco, os compostos da invenção podem ser combinados com a seguinte lista não exaustiva de fármacos antimalariais conhecidos e comercializados: artesunato, arteméter, di-hidro-artemisinina, mefloquina, cloroquina, sulfadoxina, pirimetamina, piperaquina, pironaridina, lumefantrina ou atovaquona.

[0202] As combinações incluem combinações fixas, nas quais um composto da invenção e pelo menos uma segunda substância de profármaco estão na mesma formulação; kits, nos quais um composto

da invenção e pelo menos uma segunda substância de profármaco em formulações separadas são fornecidos no mesmo pacote, por exemplo, com instruções para coadministração; e combinações livres, nas quais um composto da invenção e pelo menos uma segunda substância de profármaco são empacotados separadamente, porém instruções para administração concomitante ou sequencial são dadas.

[0203] Tratamento com combinações de acordo com a invenção pode fornecer melhoras em comparação com tratamento simples.

[0204] Uma combinação de um composto da invenção e uma segunda substância de profármaco como um parceiro de combinação pode ser administrada por qualquer rotina convencional, por exemplo, como mencionado aqui para um composto da invenção. Um segundo fármaco pode ser administrado em dosagens como apropriado, por exemplo, em faixas de dosagem que são similares às aquelas usadas para tratamento simples, ou, por exemplo, no caso de sinergia, faixas de dosagens convencionais baixas.

[0205] Composições farmacêuticas compreendendo uma combinação da invenção e composições farmacêuticas compreendendo um segundo fármaco, como aqui descrito, podem ser fornecidas como apropriado, por exemplo, de acordo, por exemplo, analogamente, a um método como convencional, ou como aqui descrito para uma composição farmacêutica da invenção.

[0206] A invenção também fornece um método para a preparação de um composto espiro oxindol, o método incluindo reagir uma amina com uma isatina.

[0207] Em uma modalidade, o método compreende reagir uma indolilalquilamina com um composto heterocíclico tendo um grupo carbonila para formar um composto espiro com um grupo funcional de amina; protegendo o grupo funcional de amina no composto espiro com um grupo de proteção para formar um composto espiro protegido

por amina; e removendo o grupo de proteção do composto espiro.

[0208] Por meio do uso do grupo de proteção, a produção total da síntese pode ser aumentada e o processo de purificação pode ser simplificado (por exemplo, 99% de composto 1 são obtíveis com o método fornecido pela invenção usando apenas cromatografia de coluna rápida). O processo total é eficaz e receptivo à síntese de larga escala.

[0209] A espirociclicização pode ser realizada na presença de um catalisador tal como, por exemplo, pTsOH. Anéis de seis, sete ou oito membros, com ou sem análogos substituintes, podem ser preparados ajustando-se a quantidade de catalisador usada. Além disso, a presença do catalisador (por exemplo, cerca de 0,1 a 0,2 equivalente de pTsOH) acelera a reação e reduz a temperatura de reação para, por exemplo, cerca de 100°C.

[0210] Será apreciado que os compostos da invenção possam existir na forma de isômeros óticos, racematos ou diastereoisômeros. O escopo desta invenção abrange todas as formas estereoquimicamente isoméricas dos compostos. O termo "formas estereogênicas" como usado aqui, portanto, significa todas as formas isoméricas possíveis cujos compostos da invenção podem possuir. Em particular, carbonos assimétricos podem ter a configuração R ou S. Por exemplo, o carbono espiro assimétrico dos compostos da invenção pode ter a configuração R ou S.

[0211] Os compostos enantioméricos puros podem ser obtidos, por exemplo, pela obtenção dos enantiômeros dos racematos de maneira convencional por separação quiral, de intermediários quirais, ou resolução enzimática.

[0212] Será também apreciado que os compostos da invenção possam existir como tautômeros. Por exemplo, compostos da invenção em que R1 é OH ou NH2 ou em que R2 é NH2 podem existir

como formas tautoméricas. O escopo desta invenção abrange todas as tais formas tautoméricas.

[0213] Em um grupo de compostos, os compostos compreendem os seguintes:

a) compostos da invenção em que a estereoquímica do átomo de carbono espiro (com respeito a 4 ligações) é a mesma daquela do exemplo 50 a seguir. Em um subgrupo um dentre R4 e R5 é um substituinte, e o outro é hidrogênio e a estereoquímica do átomo de carbono ao qual R4 e R5 são ligados é a mesma daquela do composto do título de exemplo 50 a seguir.

b) compostos da invenção em que a estereoquímica do átomo de carbono espiro é o oposto daquela do exemplo 50 a seguir. Em um subgrupo um dentre R4 e R5 é um substituinte e o outro é hidrogênio e a estereoquímica do átomo de carbono ao qual R4 e R5 são ligados é a mesma daquela do composto título de exemplo 50 a seguir.

c) compostos da invenção em que os substituintes no átomo de carbono espiro podem ter qualquer configuração. Convenientemente, os compostos de fórmula 1 podem ter qualquer configuração do átomo de carbono ao qual R4 e R5 estão ligados.

[0214] Um grupo de compostos compreende os compostos título de pelo menos um dos compostos título exemplares. Em um subgrupo os compostos são racêmicos. Em um segundo subgrupo os compostos têm a mesma estereoconfiguração no carbono espiro no exemplo 50. Em um terceiro subgrupo os compostos têm a estereoconfiguração oposta no carbono espiro no exemplo 50.

Abreviações

AcHN = acetamido

AcOH = ácido acético

Aloc = aliloxicarbonila

Bn = benzila
BOC, Boc, t-BOC = terc-butoxicarbonila
(Boc)₂O = dicarbonato de di-terc-butila
Cbz = benziloxicarbonila
ClCO₂Et = cloroformiato de etila
DCM = diclorometano
DMAP = dimetilaminopiridina
DMF = dimetilformamida
DMSO = dimetilsulfóxido
di-Cl = dicloro
EDG = grupo doador de elétron
Et = etila
Et₃N = trietilamina
EtOAc = acetato de etila
EtOH = etanol
Fmoc = 9-fluorenilmetoxicarbonila
iPr = isopropila
LC-MS = espectrometria de massa de cromatografia líquida
Me = metila
MeO = metóxi
MeOH = metanol
NaH = hidreto de sódio (60% de parafina)
NH₄OAc = acetato de amônio
Ni(R) = níquel Raney
NMe₂ = dimetilamino
OPh = fenóxi
OTs = tosilato
PMB = p-metoxibenzila
Pr = propila
pTsCl = cloreto de p-toluenossulfonila

pTsOH = ácido p-toluenossulfônico

TA = temperatura ambiente

TBS = t-butildimetilsilila

THF = tetra-hidrofurano

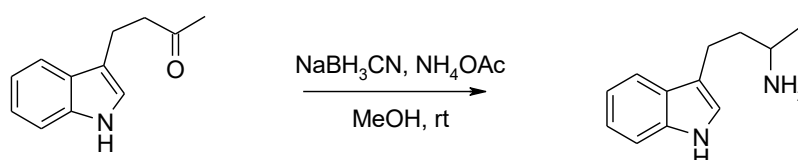
TPDMS = t-butildifenilsilila

Troc = 2,2,2-tricloroetoxicarbonila

I- MÉTODOS SINTÉTICOS GERAIS

[0215] Compostos da invenção podem ser preparados pelos métodos representados nos esquemas de reação mostrados abaixo. Os materiais de partida e reagentes usados na preparação destes compostos são comercialmente disponíveis ou são preparados por métodos conhecidos por aqueles versados na técnica. Estes esquemas são meramente ilustrativos de alguns dos métodos pelos quais os compostos desta invenção podem ser sintetizados, e várias modificações nestes esquemas podem ser feitas e serão sugeridas àquele versado na técnica fazendo referência a esta descrição.

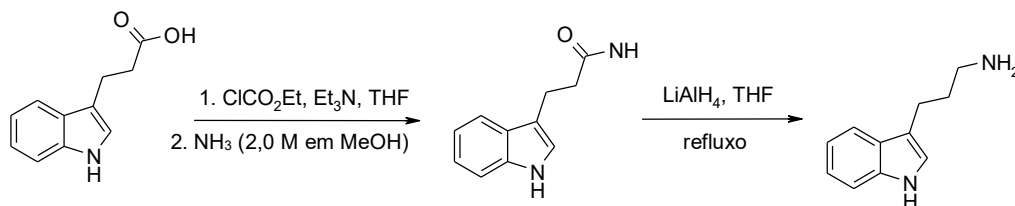
ESQUEMA A: Preparação de 3-(1*H*-indol-3-il)-1-metil-propilamina



[0216] A uma solução de 4-(1*H*-indol-3-il)-butan-2-ona (1,0 g, 5,3 mmols) em metanol (20 mL) são adicionados acetato de amônio (4,45 g, 57,73 mmols) e cianoboroidreto de sódio (0,37 g, 5,9 mmols) em temperatura ambiente. A mistura resultante é deixada agitar durante 64 horas na mesma temperatura. A mistura reacional é saciada pela adição de ácido clorídrico a 1 N e ajustada para pH ~2. A mistura é concentrada e extraída com diclorometano (50 mL). Em seguida a fase aquosa é ajustada para pH ~12 usando hidróxido de sódio aquoso a 4 N e extraída com diclorometano (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas são secadas com sulfato de sódio e

concentradas em vácuo. O resíduo resultante é submetido à cromatografia de coluna rápida (5% de - 30% de metanol em diclorometano) para produzir 3-(1*H*-indol-3-il)-1-metil-propilamina (622 mg, 62%) como um óleo.

ESQUEMA B: Preparação de 3-(1*H*-indol-3-il)-propilamina

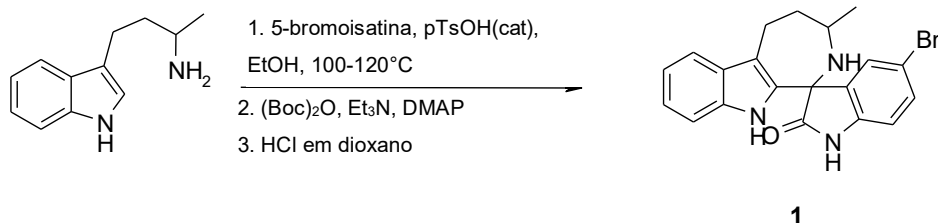


[0217] **Etapa 1:** A uma solução de ácido 3-(1*H*-indol-3-il)propanoico (6,06 g, 32,0 mmols) em tetra-hidrofurano (100 mL) são adicionados trietilamina (18 mL, 129 mmol) e cloroformiato de etila (4,65 mL, 48,8 mmols) em um banho gelado. A mistura resultante é deixada agitar durante 0,5 hora na mesma temperatura seguida pela adição de amônia (2 N em metanol, 90 mL, 180 mmols). Após agitar durante mais uma hora, o precipitado resultante é filtrado e o filtrado é concentrado em vácuo. O resíduo, após diluído com água (100 mL), é extraído com acetato de etila (3 x 100 mL). As fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas com sulfato de sódio e concentradas em vácuo para obter 3-(1*H*-indol-3-il)propilamida (3,85 g, 65%).

[0218] **Etapa 2:** À solução de 3-(1*H*-indol-3-il)propilamida (1,85 g, 9,83 mmols) em tetra-hidrofurano (50 mL) é adicionado alumínio hidreto de lítio (1,49 g, 39,31 mmols) a 0 °C. A mistura resultante é aquecida para a temperatura ambiente e então refluxada durante 2,5 horas. A mistura é então resfriada para a temperatura ambiente e saciada por lenta adição de água (2 mL) seguida por hidróxido de sódio aquoso a 15% de (2 mL) e água (2 mL). A mistura é deixada agitar durante a noite e filtrada através de celite. O filtrado obtido é evaporado e o resíduo é submetido à cromatografia de coluna rápida (50% de diclorometano: 40% de metanol: 10% de amônia aquosa

(40%)) para produzir 3-(1*H*-Indol-3-il)propilamina (1,61 g, 94%).

ESQUEMA C: Preparação de 5'-bromo-3-metil-3,4,5,10-tetra-hidro-2*H*-espiro[azepino[3,4-*b*]indol-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (1)



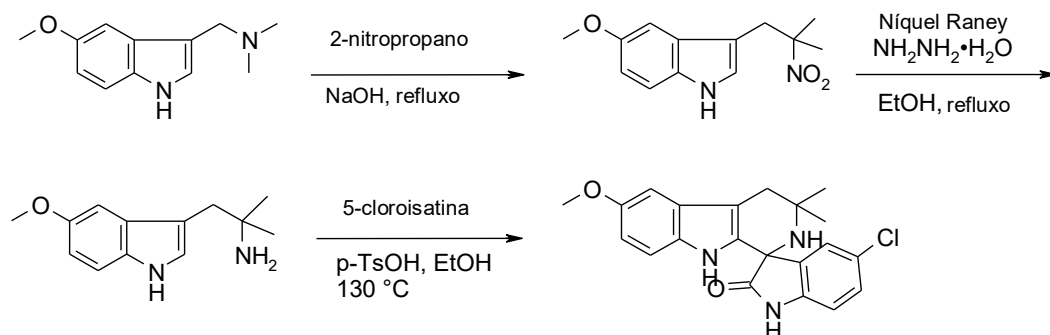
[0219] **Etapa 1:** A uma solução de 3-(1*H*-indol-3-il)-1-metil-propilamina (1,84g, 4,65 mmols) em 20 mL de etanol são adicionados 5-bromoindole-3-carboxylic acid (660 mg, 2,92 mmols) e ácido *p*-toluenossulfônico (101 mg, 0,531 mmol) em temperatura ambiente. O frascote de reação é selado e a mistura reacional é aquecida para 100 °C. Após agitar durante 16 horas, a mistura reacional é resfriada para a temperatura ambiente e concentrada até a secura. O resíduo é submetido à cromatografia de coluna rápida (0%-30% de EtOAc em hexanos) para produzir o impuro **1** como sólido marrom-escuro (2,74 g).

[0220] **Etapa 2:** A uma solução do produto acima (2,74 g, 6,91 mmols) em 13 mL de diclorometano seco é adicionado trietilamina (2,87 mL, 20,73 mmols), seguido por dicarbonato de di-terc-butila (9,05 g, 41,46 mmols) e 4-dimetilaminopiridina (2,53 g, 20,7 mmols) em temperatura ambiente. A mistura resultante é agitada durante 16 horas na mesma temperatura e em seguida concentrada até a secura. O resíduo é submetido à cromatografia de coluna rápida (0%-4% de EtOAc em hexanos) para produzir 2,22 g de composto **12**.

[0221] **Etapa 3:** A uma solução de composto obtido **12** (2,2 g, 3,72 mmols) em diclorometano anidro (10 mL) é adicionado HCl a 4 N em 1,4-dioxano (15 mL). A mistura resultante é agitada durante 48 horas, tempo durante o qual outra batelada de HCl a 4 N em dioxano é adicionada para assegurar que a reação está concluída. Após a reação, monitorada por LCMS, ser concluída, a mistura reacional é

ajustada para pH ~10 usando NaOH a 1N aquoso. A mistura é concentrada em vácuo e a fase aquosa restante é extraída com EtOAc (3 × 100 mL). As fases orgânicas combinadas são secadas (Na₂SO₄) e concentradas em vácuo. O resíduo é submetido à cromatografia de coluna rápida para produzir o composto **1** (1,28 g, 37% durante 3 etapas) juntamente com uma quantidade residual de composto **13** (30 mg).

ESQUEMA D: Preparação de 5'-cloro-3,3-dimetil-6-metóxi-2,4,9-triidroespiro-[β-carbolina-1,3'-indol-2'(1'H)-ona (31)



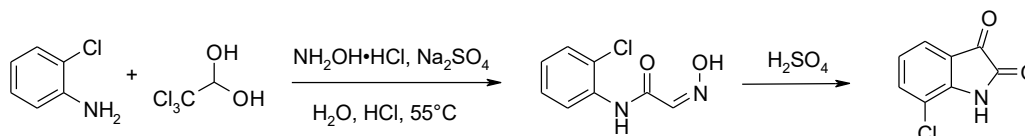
[0222] **Etapa 1:** Uma mistura de 5-metoxigramina (3,0 g, 14,7mmols), 2-nitropropano (9,36 mL, 104 mmols) e péletes de NaOH (0,617 g, 15,4 mmols) é agitada e aquecida ao refluxo durante 18 horas. Após a mistura ser resfriada para a temperatura ambiente, 12,85 mL de ácido acético a 10% são adicionados e a agitação é continuada durante uma hora. A mistura é dividida entre dietil éter (40 mL) e água (40 mL) e a camada orgânica é separada, lavada com água (3 × 30 mL), secada sobre MgSO₄ e concentrada em vácuo. O resíduo é submetido à cromatografia de coluna rápida para fornecer um intermediário de nitro (3,12 g, 86%).

[0223] **Etapa 2:** A uma solução do intermediário de nitro (3,12 g, 12,6 mmols) em 40 mL de EtOH a 95% são adicionados, com agitação, 2,0 g de níquel Raney. A mistura é aquecida para 80 °C e em seguida interrompida. Uma solução de 98% de hidrato de hidrazina

(2,8 mL, 0,0377mol) em 3,3 mL de EtOH é adicionada em uma taxa suficiente para manter refluxo em toda a adição. Aquecimento é reaplicado para continuar o refluxo durante a noite. A mistura é filtrada e o filtrado concentrado em vácuo. O resíduo foi precipitado de solução de HCl aquosa diluída com NaOH a 4 N, extraído com diclorometano, e recristalizado a partir de isopropanol para fornecer amina (1,92 g, 70% de rendimento).

[0224] **Etapas 3:** A uma mistura da amina acima (1,2 g, 5,5 mmols) e 5-cloroisatina (1,10 g, 6,05 mmols) em 20 mL de etanol foi adicionado ácido *p*-toluenossulfônico (0,209 g, 5,5 mmols). O frascote de reação foi selado e aquecido para 130°C durante 16 horas. O composto alvo precipitou-se em resfriamento. Os sólidos são filtrados e lavados diversas vezes com etanol frio (gelo) para produzir o composto **31** (1,29 g, 62%).

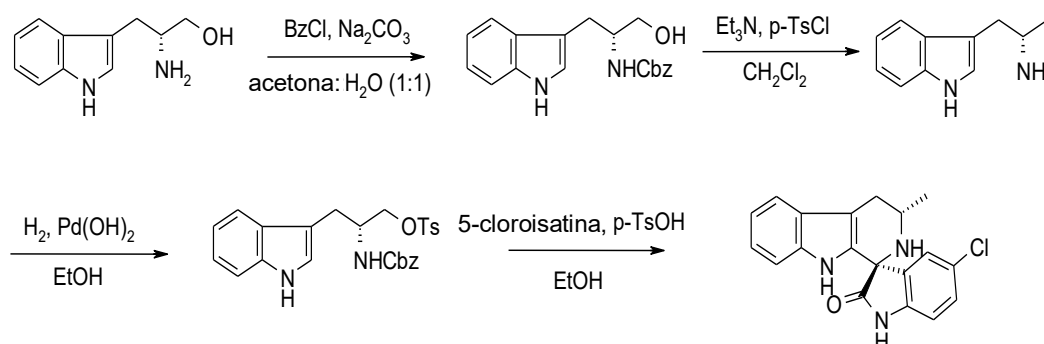
ESQUEMA E: Preparação de 7-cloroisatina



[0225] A uma mistura de 2-cloroanilina (1,02 g, 7,84 mmols), sulfato de sódio anidro (8,94 g, 62,71 mmols), cloridrato de hidroxilamina (2,24 g, 31,35 mmols) e ácido clorídrico a 1M (8,0 mL) em água (60 mL) é adicionado hidrato de cloral (1,58 g, 9,41 mmols) em temperatura ambiente. A mistura resultante é aquecida para 55 °C e agitada durante 6 horas. Enquanto a mistura está resfriando para temperatura ambiente, o precipitado sólido é formado e coletado por filtração, lavado com água e secado sob vácuo para produzir o intermediário de hidroxiliminoacetanilida, que é adicionado em pequenas porções ao ácido sulfúrico concentrado (5,0 mL) que é preaquecido para 55°C. A temperatura da mistura reacional é mantida abaixo de 58°C em toda a adição. Após a adição ser concluída, a mistura de cor escura é aquecida para 80 °C durante 10 minutos antes

do resfriamento para temperatura ambiente. A mistura é então vertida em gelo esmagado, turbilhonada, e deixada descansar durante 30 minutos. O precipitado formado é coletado por filtração, lavado com água e secado sob vácuo para produzir 7-cloroisatina como um pó marrom avermelhado.

ESQUEMA F: Preparação de (1*R*,3*S*)-5'-Cloro-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol-2'(1'*H*)-ona (33)



[0226] **Etapa 1:** A uma mistura de D-triptofanol (500 mg, 2,27 mmols) em 11,3 mL de água e 11,3 mL de acetona é adicionado carbonato de sódio (482 mg, 3,92 mmol) em um banho gelado, seguido por adição gota a gota de cloroformiato de benzila (0,374 mL, 2,29 mmols). Após a adição, o banho de resfriamento é removido e a reação é agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura reacional é acidificada para pH 2 com HCl concentrado e diluída com água (40 mL). A camada aquosa é extraída com EtOAc (2 x 60 mL). Os orgânicos combinados são então secados com sulfato de magnésio, filtrados e concentrados em vácuo. O resíduo é submetido à cromatografia de coluna rápida para fornecer um intermediário protegido por Cbz (428 mg, 50%).

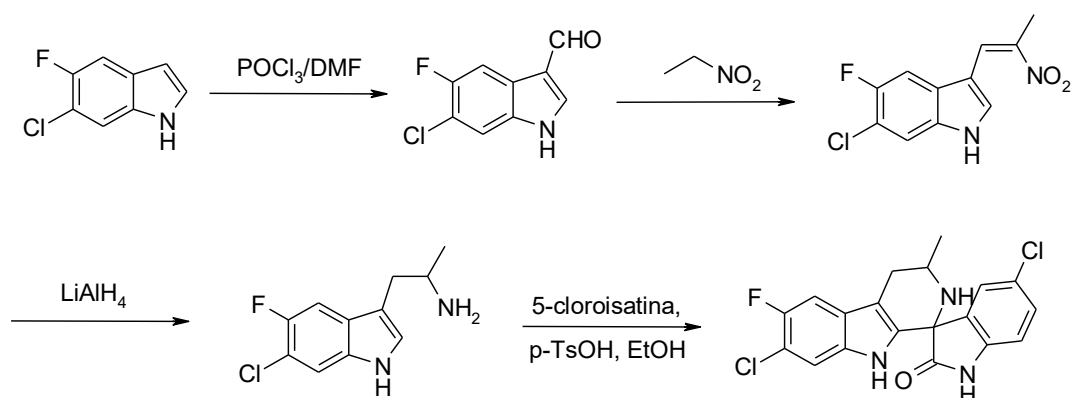
[0227] **Etapa 2:** Uma solução do intermediário protegido por Cbz (320 mg, 0,988 mmol) e trietilamina (267 µL, 1,93 mmol) em diclorometano seco (2,78 mL) é resfriada para 0 °C. Cloreto de *p*-toluenossulfonila (199,6 mg, 1,05 mmol) é adicionado e a solução é agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura

reacional é concentrada em vácuo. O resíduo é submetido à cromatografia de coluna rápida para fornecer o tosilato correspondente (580 mg, 100%).

[0228] **Etapas 3:** O intermediário de tosilato (580 mg, 1,21 mmol) é dissolvido em 36 mL de etanol absoluto e 72,7 mg de catalisador de hidróxido de paládio (II) são adicionados. A mistura reacional é agitada sob 1 atm de atmosfera de H₂ em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura reacional é filtrada através de celite e a filtração é concentrada em vácuo. O resíduo é dissolvido em EtOAc (50 mL), lavado com NaHCO₃ aq sat (50 mL), secado com sulfato de magnésio, filtrado e concentrado em vácuo para produzir a S-amina (169 mg, 80%).

[0229] **Etapas 4:** A uma solução em agitação da S-indolamina (153mg, 0,881 mmol) em 3,1 mL de etanol seco são adicionados 5-cloroisatina (176 mg, 0,969 mmol) e ácido *p*-toluenossulfônico (16,8 mg, 0,088 mmol). A solução é agitada a 110 °C durante 16 horas em um tubo selado. A mistura reacional é concentrada em vácuo. O resíduo é submetido à cromatografia de coluna rápida e também purificado por precipitação usando éter de petróleo para fornecer composto **33** (135 mg, 45%).

ESQUEMA G: Preparação de (1*R*,3*S*)-5',7-dicloro-6-flúor-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol-2'(1'*H*)-ona (35) e (1*R*,3*S*)-5'-cloro-6-flúor-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol-2'(1'*H*)-ona (36)



[0230] **Etapa 1:** POCl₃ (2,43 mL, 26,53 mmols) foi adicionado gota a gota a *N, N*-dimetilformamida (15,0 mL) a -20 °C e agitado abaixo de -5 °C durante uma hora. Uma solução de 6-cloro-5-flúorindol (3,0 g, 17,69 mmols) em dimetilformamida (5,0 mL) foi adicionada gota a gota à mistura reacional acima a -20 °C. O banho de sal-gelo foi removido e a mistura reacional foi aquecida para 35 °C. Após uma hora, a reação foi vertida em gelo e basificada por bicarbonato de sódio sólido e extraída com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi lavada com água e em seguida concentrada para fornecer 6-cloro-5-flúor-1*H*-indol-3-carbaldeído (3,4 g, 97 %) como um sólido marrom-claro. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 10,02 (s, 1 H), 8,10 (d, 1H, *J* = 9,5 Hz), 7,87 (s, 1 H), 7,49 (d, 1H, *J* = 5,5 Hz).

[0231] **Etapa 2:** A solução (0,2 M) de 6-cloro-5-flúor-1*H*-indol-3-carbaldeído (4,0 g, 20,24 mmols) em nitroetano (100 mL) foi refluxada com acetato de amônio (1,32 g, 0,85 mmol) durante 4 horas. A mistura reacional foi concentrada sob vácuo para remover nitroetano, diluída com etilacetato e lavada com salmoura. A camada orgânica foi concentrada para fornecer 6-cloro-5-flúor-3-(2-nitro-propenil)-1*H*-indol (5,0 g, 97 %) como um sólido laranja-avermelhado. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,77 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,58 (d, 1H, *J* = 2,5 Hz), 7,54 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 7,50 (d, 1H, *J* = 5,9 Hz), 2,52 (s, 3H).

[0232] **Etapa 3:** Uma solução de 6-cloro-5-flúor-3-(2-nitro-propenil)-1*H*-indol (5,0 g, 19,63 mmols) em tetra-hidrofurano (10 mL)

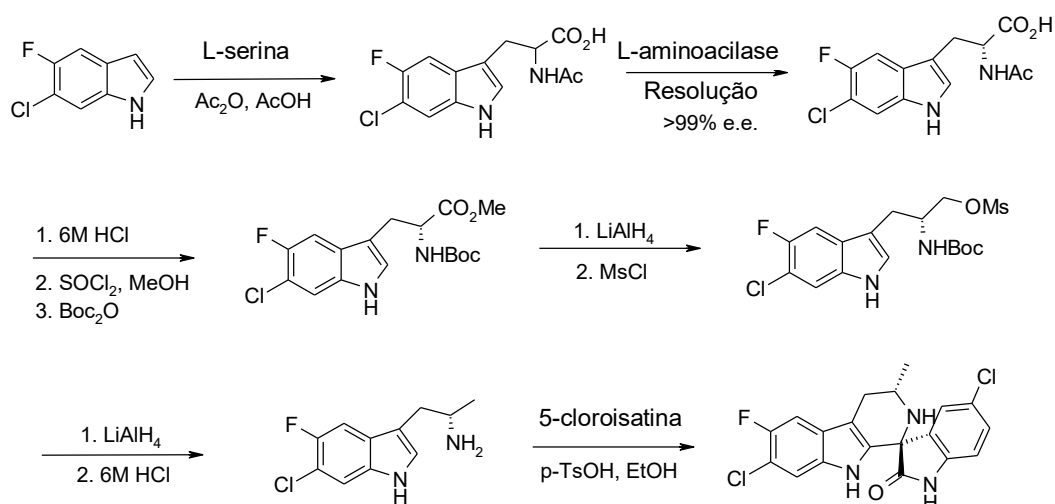
foi adicionada à suspensão de alumínio hidreto de lítio (2,92 g, 78,54 mmols) em tetra-hidrofurano (20 mL) a 0 °C e então refluxada durante 3 horas. A mistura reacional foi resfriada para 0 °C, e saciada de acordo com o método Fischer. A mistura reacional foi filtrada através de celite e o filtrado concentrado para fornecer 2-(6-cloro-5-flúor-1*H*-indol-3-il-1-metil-etilamina (4,7 g de bruto) como um líquido marrom viscoso. O resíduo foi usado sem outra purificação. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,13 (s, 1H), 7,37 (d, 1H, 6.Hz), 7,32 (d, 1H, *J* = 10 Hz), 7,08 (s, 1H), 3,23-3,26 (m, 1H), 2,77-2,81 (m, 1H), 2,58-2,63 (m, 1H), 1,15 (d, 3H, *J*= 6,5 Hz).

[0233] **Etapa 4:** Uma mistura de 2-(6-cloro-5-flúor-1*H*-indol-3-il-1-metil-etilamina (4,7 g, 20,73 mmols), 5-cloroisatina (3,76 g, 20,73 mmols) e ácido *p*-toluenossulfônico (394 mg, 2,07 mmols) em etanol (75 mL) foi refluxada durante a noite. A mistura reacional foi concentrada para remover etanol, diluída com acetato de etila e lavada com NaHCO₃ aquoso saturado. A camada orgânica foi concentrada para fornecer um resíduo marrom, que foi purificado por cromatografia de sílica-gel (20 % de acetato de etila em hexano) para fornecer o racemato correspondente (4,5 g, 56 %) como um sólido amarelo-claro. O racemato foi separado em seus enantiômeros por cromatografia quiral para fornecer **35**.

[0234] Composto **36** pode ser obtido de um modo similar a 5-flúorindol.

[0235] Alternativamente **35** e **36** devem ser preparados na forma enantiomericamente pura pelo seguinte esquema.

ESQUEMA H: Preparação Alternativa de (1*R*,3*S*)-5',7-dicloro-6-flúor-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol-2'(1'*H*)-ona (35)



[0236] **Etapa 1:** A uma solução de 6-cloro-5-flúorindol (1,8 g, 10,8 mmols) e Ac_2O (10 mL) em AcOH (30mL) foi adicionado L-serina (2,2 g, 20,9 mmols), a mistura foi aquecida para 80 °C. Após TLC indicar que a reação foi concluída, a mistura foi resfriada para 0 °C, neutralizada para pH 11, e lavada com MTBE. A fase aquosa foi acidificada para pH 2 e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas com Na_2SO_4 , filtradas, e concentradas. O resíduo foi purificado com cromatografia (Éter de petróleo /EtOAc 1:1) para fornecer ácido 2-acetilamino-3-(6-cloro-5-flúor-1*H*-indol-3-il)-propriônico como um sólido amarelo-claro (1,2 g, 37% de rendimento).

[0237] **Etapa 2:** Ácido 2-acetilamino-3-(6-cloro-5-flúor-1*H*-indol-3-il)-propriônico (2,5 g, 8,4 mmols) foi dissolvido em NaOH aquoso (1N, 10 mL) e água adicionada (70 mL). A mistura foi aquecida para 37~38 °C e neutralizada com HCl (1N) para pH 7,3 - 7,8. L-aminoacilase (0,5 g) foi adicionada à mistura e deixada agitar durante 2 dias, mantendo 37 – 38 °C e pH 7,3 - 7,8. A mistura foi aquecida para 60 °C durante mais uma hora, concentrada para remover parte da água, resfriada e filtrada. O filtrado foi ajustado para pH 5,89 e filtrado novamente. O filtrado foi ajustado para pH 2,0 e extraído com EtOAc. A camada orgânica combinada foi secada sobre Na_2SO_4 , filtrada, concentrada e o resíduo foi purificado com cromatografia (éter de petróleo /EtOAc

1:1) para fornecer ácido *R*-2-acetilamino-3-(6-cloro-5-flúor-1*H*-indol-3-il)-propriônico como um sólido amarelo-claro (1,2 g, 48% de rendimento).

[0238] **Etapa 3:** Ácido *R*-2-acetilamino-3-(6-cloro-5-flúor-1*H*-indol-3-il)-propriônico (1,2 g, 4,0 mmols) foi dissolvido em HCl (6N, 10 mL) e a mistura aquecida ao refluxo durante 4 horas, e em seguida concentrada até a secura. Tolueno (50 mL) foi adicionado ao resíduo e concentrado até a secura para remover água e HCl. O resíduo foi secado sob vácuo e então dissolvido em MeOH (20 mL). À solução foi adicionado gota a gota SOCl₂ (0,5 mL, 6,8 mmols) a 0°C, e a mistura foi agitada durante a noite. Após remoção do solvente, o resíduo foi dissolvido em THF/água (40/10 mL) e NaHCO₃ (1,0 g, 11,9 mmols) foi adicionado porção a porção. Na basificação, Boc₂O (1,2 g, 5,5 mmols) adicionado a 0 °C e deixado agitar em temperatura ambiente. Após TLC indicar que a reação foi finalizada, EtOAc foi adicionado e separado e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas com Na₂SO₄, filtradas, concentradas e o resíduo foi purificado com cromatografia (éter de petróleo /EtOAc: 5/1) para fornecer metil éster de ácido *R*-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(6-cloro-5-flúor-1*H*-indol-3-il)-propriônico (460 g, 31% de rendimento durante 3 etapas).

[0239] **Etapa 4:** A uma solução de metil éster de ácido *R*-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(6-cloro-5-flúor-1*H*-indol-3-il)-propriônico (460 mg, 1,2 mmol) em éter seco (20 mL) foi adicionado porção a porção LiAlH₄ (92 mg, 2,4 mmols) a 0 °C. A mistura foi aquecida ao refluxo durante 2 horas. Após TLC indicar que a reação foi finalizada, a mistura foi resfriada e cuidadosamente saciada com Na₂SO₄. A mistura foi filtrada e o filtrado foi lavado com NH₄Cl aquoso saturado e água, secado com Na₂SO₄, filtrado, concentrado para fornecer um produto bruto (400 mg), que foi usado sem outra purificação.

[0240] **Etapa 5:** A uma solução do produto bruto (400 mg, 1,2 mmol) e Et₃N (0,3 mL, 2,2 mmol) em CH₂Cl₂ (5 mL) foi adicionado MsCl (160 mg, 1,4 mmol) gota a gota a 0°C. A mistura foi agitada durante 2 horas em temperatura ambiente. Após TLC indicar que a reação foi concluída, a mistura foi lavada com água e salmoura, secada com Na₂SO₄, filtrada, concentrada e o resíduo foi purificado com cromatografia (éter de petróleo/EtOAc 5:1) para fornecer (*R*)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(6-cloro-5-flúor-1*H*-indol-3-il)-propil éster de ácido metanossulfônico como um sólido amarelo-claro (300 mg, 57% de rendimento, 2 etapas).

[0241] **Etapa 6:** A uma solução de mesilato (300 mg, 0,7 mmol) em éter seco (20 mL) foi adicionado porção a porção LiAlH₄ (55 mg, 1,4 mmol) a 0 °C. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Após TLC indicar que a reação foi finalizada, a mistura foi resfriada e cuidadosamente saciada com Na₂SO₄. A mistura foi filtrada e o filtrado foi lavado com NH₄Cl aquoso saturado e água, secado com Na₂SO₄, filtrado, concentrado e o resíduo foi purificado com cromatografia (éter de petróleo/EtOAc 10:1) para fornecer terc-butil éster de ácido [(*S*)-2-(6-cloro-5-flúor-1*H*-indol-3-il)-1-metil-etil]-carbâmico como um sólido amarelo-claro (200 mg, 87% de rendimento).

[0242] **Etapa 7:** Uma solução de terc-butil éster de ácido [(*S*)-2-(6-cloro-5-flúor-1*H*-indol-3-il)-1-metil-etil]-carbâmico (200 mg, 0,6 mmol) em HCl/MeOH (10 mL) foi agitada em temperatura ambiente. Após TLC indicar que a reação foi finalizada, a mistura foi concentrada para remover o solvente. Ao resíduo foi adicionado EtOAc (50mL), e a mistura foi neutralizada com NaHCO₃ saturado para pH 8~9, e então extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secadas com Na₂SO₄, filtradas, concentradas para fornecer uma (*S*)-2-(6-cloro-5-flúor-1*H*-indol-3-il)-1-metil-etilamina bruta que foi usada sem outra

purificação.

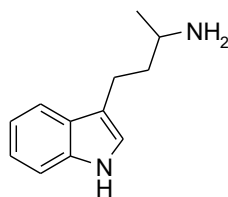
[0243] **Etapa 8:** A uma solução de (*S*)-2-(6-cloro-5-flúor-1*H*-indol-3-il)-1-metil-etilamina (120 mg, 0,5 mmol) em EtOH (10mL) foram adicionados 5-cloroisatina (90 mg, 0,5 mmol) e *p*-TsOH (8 mg, 0,04 mmol). A mistura foi aquecida em um tubo selado a 110 °C durante 16 horas. Após TLC indicar que a reação foi finalizada, a mistura foi resfriada e concentrada. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (20 mL) e lavado com NaOH (1N) e salmoura, secado com Na₂SO₄, filtrado, concentrado e o resíduo foi purificado com cromatografia (éter de petróleo/EtOAc 5:1) para fornecer **36** (150 mg, 64% de rendimento durante duas etapas).

EXEMPLOS

[0244] A invenção é descrita com referência aos seguintes exemplos. Deve ser apreciado que a invenção não seja limitada a estes exemplos. Onde não designado de outro modo, os compostos da invenção estão na forma de base livre.

Exemplo 1

3-(1*H*-indol-3-il)-1-metil-propilamina

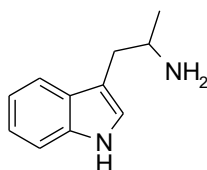


[0245] O composto do título pode ser preparado de 4-(1*H*-indol-3il)-butan-2-ona de acordo com o esquema A.

[0246] **3-(1*H*-indol-3-il)-1-metil-propilamina:** ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,71 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,04 (td, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 6,95 (td, *J* = 7,2, 1,2 Hz, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,02 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 189,0 (M+H⁺).

Exemplo 2

2-(1*H*-indol-3-il)-1-metil-etilamina

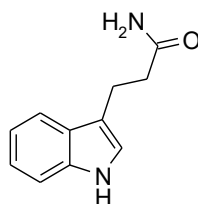


[0247] O composto do título pode ser preparado de acordo com o esquema A usando a mesma ou análogas técnicas sintéticas e/ou substituindo por reagentes alternativos.

[0248] **2-(1H-indol-3-il)-1-metil-etilamina:** ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,79 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 7,8$, 0,9 Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,04 (td, $J = 7,8$, 1,2 Hz, 1H), 6,95 (td, $J = 6,9$, 0,9 Hz, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 0,98 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 175,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Exemplo 3

3-(1H-indol-3-il)propilamida

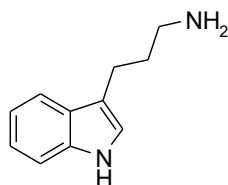


[0249] O composto do título pode ser preparado de ácido 3-(1H-indol-3-il)propanoico de acordo com a etapa 1 de esquema B.

[0250] **3-(1H-Indol-3-il)propilamida:** ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,73 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,32 (dt, $J = 7,8$ Hz, 0,9 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,09-6,94 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 2,90 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 2,41 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); MS (ESI) m/z 189,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Exemplo 4

3-(1H-indol-3-il)-propilamina

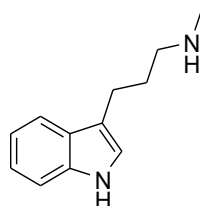


[0251] O composto do título pode ser preparado de ácido 3-(1H-indol-3-il)propanoico de acordo com o esquema B.

[0252] **3-(1H-indol-3-il)propilamina:** ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,71 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,32 (td, $J = 8,4, 0,9$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,04 (td, $J = 8,1, 1,2$ Hz, 1H), 6,95 (td, $J = 7,2, 0,9$ Hz, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 1,71 (m, 2H); MS (ESI) m/z 175,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Exemplo 5

[3-(1H-indol-3-il)-propil]-metil-amina

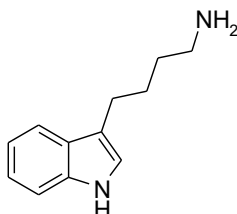


[0253] O composto do título pode ser preparado de acordo com o esquema B usando a mesma ou análogas técnicas sintéticas e/ou substituindo por reagentes alternativos.

[0254] **[3-(1H-Indol-3-il)-propil]-metil-amina:** ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,72 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,04 (td, $J = 6,9, 1,2$ Hz, 1H), 6,95 (td, $J = 6,9, 1,2$ Hz, 1H), 2,69 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,52 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,76 (m, 2H); MS (ESI) m/z 189,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Exemplo 6

4-(1H-indol-3-il)-butilamina



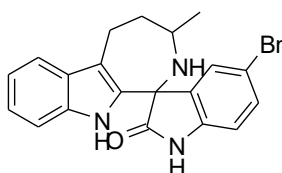
[0255] O composto do título pode ser preparado de acordo com o esquema B usando a mesma ou análogas técnicas sintéticas e/ou substituindo por reagentes alternativos.

[0256] **4-(1H-indol-3-il)-butilamina:** ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,71 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H),

7,08 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,04 (td, $J = 7,8, 1,2$ Hz, 1H), 6,95 (td, $J = 7,8, 1,2$ Hz, 1H), 2,67 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,56 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,41 (m, 2H); MS (ESI) m/z 189,0 ($M+H^+$).

Exemplo 7

5'-bromo-3-metil-3,4,5,10-tetra-hidro-2H-espiro[azepino[3,4-b]indol-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (1)



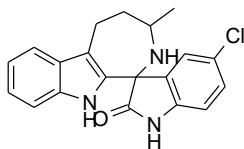
1

[0257] O composto **1** pode ser preparado de 3-(1H-indol-3-il)-1-metil-propilamina de acordo com o esquema C.

[0258] **5'-bromo-3-metil-3,4,5,10-tetra-hidro-2H-espiro[azepino[3,4-b]indol-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona:** ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6): δ 10,45 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,70 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,95 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,89 (bs, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,05 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 397,0 ($M+H^+$).

Exemplo 8

5'-cloro-3-metil-3,4,5,10-tetra-hidro-2H-espiro[azepino[3,4-b]indol-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (2)



2

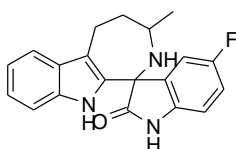
[0259] O composto **2** pode ser preparado de acordo com o esquema C usando a mesma ou análogas técnicas sintéticas e/ou substituindo por reagentes alternativos.

[0260] **5'-cloro-3-metil-3,4,5,10-tetra-hidro-2H-**

espiro[azepino[3,4-*b*]indol-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,43 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,46 (dd, $J = 6,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 8,1, 2,4$ Hz, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,96 (m, 2H), 6,91 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,04 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 352,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Exemplo 9

5'-flúor-3-metil-3,4,5,10-tetra-hidro-2*H*-espiro[azepino[3,4-*b*]indol-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (3)



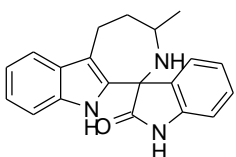
3

[0261] O composto **3** pode ser preparado de acordo com o esquema C usando a mesma ou análogas técnicas sintéticas e/ou substituindo por reagentes alternativos.

[0262] **5'-flúor-3-metil-3,4,5,10-tetra-hidro-2*H*-espiro[azepino[3,4-*b*]indol-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona:** ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,32 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,45 (dd, $J = 6,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,19-7,06 (m, 2H), 7,03-6,90 (m, 3H), 6,88 (dd, $J = 8,7, 4,2$ Hz, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,05 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 336,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Exemplo 10

3-metil-3,4,5,10-tetra-hidro-2*H*-espiro[azepino[3,4-*b*]indol-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (4)



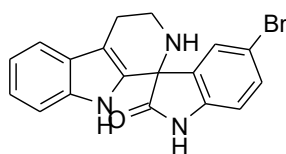
4

[0263] Composto **4** pode ser preparado de acordo com o esquema C usando a mesma ou análogas técnicas sintéticas e/ou substituindo por reagentes alternativos.

[0264] **3-metil-3,4,5,10-tetra-hidro-2H-espiro[azepino[3,4-b]indol-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona**: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11,71 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,25-7,16 (m, 2H), 7,00-6,81 (m, 5H), 4,16-4,07 (m, 1H), 2,78-2,53 (m, 2H), 1,94-1,75 (m, 2H), 1,33 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H) ppm; MS (ESI) m/z 318,0 (M+H $^+$).

Exemplo 11

5'-bromo-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol-2'(1'H)-ona (5)



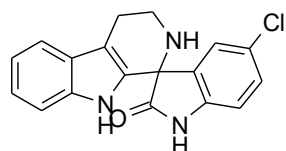
5

[0265] Composto **5** pode ser preparado de acordo com o esquema C usando a mesma ou análogas técnicas sintéticas e/ou substituindo por reagentes alternativos.

[0266] **5'-bromo-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol-2'(1'H)-ona**: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,56 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,17 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,00 (m, 2H), 6,89 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,76 (m, 2H); MS (ESI) m/z 369,0 (M+H $^+$).

Exemplo 12

5'-cloro-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (6)



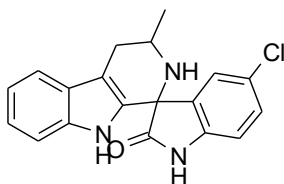
6

[0267] Composto **6** pode ser preparado de acordo com o esquema C usando a mesma ou análogas técnicas sintéticas e/ou substituindo por reagentes alternativos.

[0268] **5'-cloro-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona**: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,57 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 8,1, 2,1$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,95 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,12 (m, 2H), 2,80 (m, 1H); MS (ESI) m/z 324,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Exemplo 13

5'-cloro-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (7)

**7**

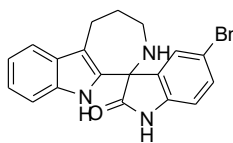
[0269] Composto **7** pode ser preparado de acordo com o esquema C usando a mesma ou análogas técnicas sintéticas e/ou substituindo por reagentes alternativos.

[0270] **5'-cloro-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona**: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,45 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,93 (m, 1H), 3,05 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 2,79 (dd, $J = 15,0, 3,6$ Hz, 1H), 2,41 (dd, $J = 15,0, 10,5$ Hz, 1H), 1,18 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 338,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Exemplo 14

5'-bromo-3,4,5,10-tetra-hidro-2H-espiro[azepino[3,4-b]indol]-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (8)

56/110

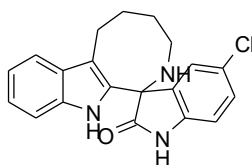


8

[0271] Composto **8** pode ser preparado de acordo com o esquema C usando a mesma ou análogas técnicas sintéticas e/ou substituindo por reagentes alternativos.

[0272] **5'-bromo-3,4,5,10-tetra-hidro-2H-espiro[azepino[3,4-b]indol-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona:** ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,58 (bs, 1H), 10,11 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,26 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 6,6, 1,2$ Hz, 1H), 6,97 (m, 2H), 6,89 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,01 (m, 3H), 1,98 (m, 2H); MS (ESI) m/z 383,0 ($M+H^+$).

Exemplo 15 5'-cloro-2,3,4,5,6,11-hexa-hidroespiro[azocino[3,4-b]indol-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (9)



9

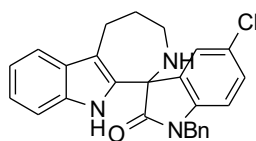
[0273] Composto **9** pode ser preparado de acordo com o esquema C usando a mesma ou análogas técnicas sintéticas e/ou substituindo por reagentes alternativos.

[0274] **5'-cloro-2,3,4,5,6,11-hexa-hidroespiro[azocino[3,4-b]indol-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona:** ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,54 (s, 1H), 8,45 (bs, 1H), 7,47 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,40 (m, 3H), 1,39 (m, 4H); MS (ESI) m/z 352,0 ($M+H^+$).

Exemplo 16

1'-benzil-5'-cloro-3,4,5,10-tetra-hidro-2H-espiro[azepino[3,4-b]indol-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (10)

57/110



10

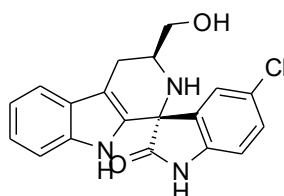
[0275] Composto **10** pode ser preparado de acordo com o esquema C usando a mesma ou análogas técnicas sintéticas e/ou substituindo por reagentes alternativos.

[0276] **1'-benzil-5'-cloro-3,4,5,10-tetra-hidro-2H-**

espiro[azepino[3,4-*b*]indol-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,13 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,34 (m, 5H), 7,29 (m, 1H), 7,25 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,99 (m, 3H), 4,92 (dd, $J = 77,1, 16,2$ Hz, 2H), 3,51 (m, 1H), 3,07 (m, 3H), 2,02 (m, 2H); MS (ESI) m/z 429,0 ($M+H^+$).

Exemplo 17

(1S,3S)-5'-cloro-3-(hidroximetil)-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (11)



11

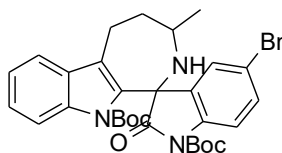
[0277] Composto **11** pode ser preparado de acordo com o esquema C usando a mesma ou análogas técnicas sintéticas e/ou substituindo por reagentes alternativos.

[0278] **(1S,3S)-5'-cloro-3-(hidroximetil)-2,3,4,9-tetra-**

hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,49 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 8,1, 2,1$ Hz, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,07-6,91 (m, 4H), 4,65 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,50 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,80 (dd, $J = 15,0, 3,6$ Hz, 1H), 2,44 (m, 1H); MS (ESI) m/z 354,0 ($M+H^+$).

Exemplo 18

5'-bromo-3-metil-2'-oxo-4,5-di-hidro-2H-espiro[azepino[3,4-*b*]indol-1,3'-indol]-1',10(2'*H*,3'*H*)-dicarboxilato de di-terc-butila (12)



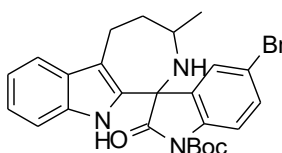
12

[0279] Composto **12** pode ser preparado de acordo com as etapas 1 e 2 de esquema C.

[0280] **5'-bromo-3-metil-2'-oxo-4,5-di-hidro-2H-espiro[azepino[3,4-*b*]indol-1,3'-indol]-1',10(2'*H*,3'*H*)-dicarboxilato de di-terc-butila:** ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7,71 (m, 3H), 7,51 (dd, $J = 8,6, 2,1$ Hz, 1H), 7,30 (m, 2H), 6,99 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 3,10 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,57 (s, 9H), 1,33 (s, 9H), 1,00 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 597,0 ($M+H^+$).

Exemplo 19

5'-bromo-3-metil-2'-oxo-3,4,5,10-tetra-hidro-2H-espiro[azepino[3,4-*b*]indol-1,3'-indol]-1'(2'*H*)-carboxilato de terc-butila (13)



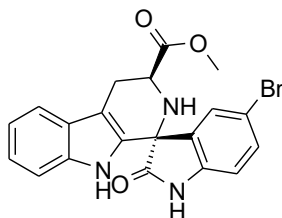
13

[0281] Composto **13** pode ser preparado de acordo com o esquema C.

[0282] **5'-bromo-3-metil-2'-oxo-3,4,5,10-tetra-hidro-2H-espiro[azepino[3,4-*b*]indol-1,3'-indol]-1'(2'*H*)-carboxilato de terc-butila:** ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,33 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,28 (m, 3H), 6,83 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,47 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,30 (s, 9H), 1,02 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 497,0 ($M+H^+$).

Exemplo 20

(1S,3S)-5'-bromo-2'-oxo-1',2,2',3,4,9-hexa-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-3-carboxilato de metila (14)

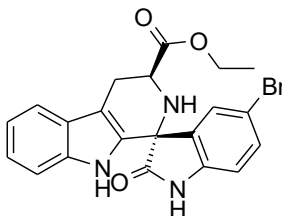
**14**

[0283] Composto **14** pode ser preparado de acordo com o esquema C usando a mesma ou análogas técnicas sintéticas e/ou substituindo por reagentes alternativos.

[0284] **(1S,3S)-5'-bromo-2'-oxo-1',2,2',3,4,9-hexa-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-3-carboxilato de metila:** ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,60 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 7,50-7,46 (m, 2H), 7,28 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,18 (d *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,08-6,96 (m, 2H), 6,90 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,73-4,66 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,51 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,08 (dd, *J* = 3,9, 15,0 Hz, 1H), 2,88 (dd, *J* = 11,1, 15,2 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 427,0 (M+H)⁺.

Exemplo 21

(1S,3S)-5'-bromo-2'-oxo-1',2,2',3,4,9-hexa-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-3-carboxilato de etila (15)

**15**

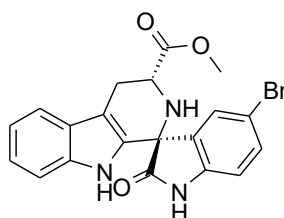
[0285] Composto **15** pode ser preparado de acordo com o esquema C usando a mesma ou análogas técnicas sintéticas e/ou substituindo por reagentes alternativos.

[0286] **(1S,3S)-5'-bromo-2'-oxo-1',2,2',3,4,9-hexa-hidroespiro[β-**

carbolina-1,3'-indol]-3-carboxilato de etila: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,59 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 7,50-7,46 (m, 2H), 7,29 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,08-6,96 (m, 2H), 6,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,70-4,63 (m, 1H), 4,18 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,47 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,08 (dd, J = 4,2, 15,0 Hz, 1H), 2,87 (dd, J = 11,1, 15,0 Hz, 1H), 1,26 (t, J = 6,9 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 441,0 (M+H) $^+$.

Exemplo 22

(1S,3R)-5'-cloro-2'-oxo-1',2,2',3,4,9-hexa-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-3-carboxilato de metila (16)



16

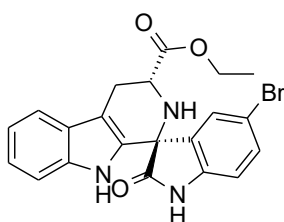
[0287] Composto **16** pode ser preparado de acordo com o esquema C usando a mesma ou análogas técnicas sintéticas e/ou substituindo por reagentes alternativos.

[0288] **(1S,3R)-5'-cloro-2'-oxo-1',2,2',3,4,9-hexa-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-3-carboxilato de metila:** ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,59 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 7,50-7,46 (m, 2H), 7,28 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,08-6,96 (m, 2H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,73-4,66 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,51 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,08 (dd, J = 3,9, 15,0 Hz, 1H), 2,88 (dd, J = 11,1, 15,3 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 427,0 (M+H) $^+$.

Exemplo 23

(1S,3R)-5'-cloro-2'-oxo-1',2,2',3,4,9-hexa-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-3-carboxilato de etila (17)

61/110



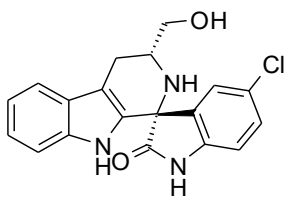
17

[0289] Composto **17** pode ser preparado de acordo com o esquema C usando a mesma ou análogas técnicas sintéticas e/ou substituindo por reagentes alternativos.

[0290] **(1S,3R)-5'-cloro-2'-oxo-1',2,2',3,4,9-hexa-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-3-carboxilato de etila**: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,59 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 7,50-7,46 (m, 2H), 7,29 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,08-6,96 (m, 2H), 6,90 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,70-4,63 (m, 1H), 4,18 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,47 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,07 (dd, $J = 4,5, 15,2$ Hz, 1H), 2,87 (dd, $J = 11,1, 15,0$ Hz, 1H), 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H) ppm; MS (ESI) m/z 441,0 (M+H) $^+$.

Exemplo 24

(1S,3R)-5'-Cloro-3-(hidroximetil)-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (18)



18

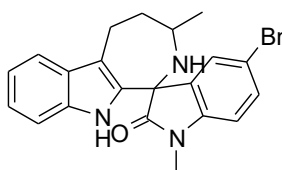
[0291] Composto **18** pode ser preparado de acordo com o esquema C usando a mesma ou análogas técnicas sintéticas e/ou substituindo por reagentes alternativos.

[0292] **(1S,3R)-5'-cloro-3-(hidroximetil)-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona**: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,49 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 2,1, 8,3$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,06-6,92 (m, 4H),

4,64 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,95-3,86 (m, 1H), 3,49 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 2,90 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 2,80 (dd, $J = 3,9, 14,9$ Hz, 1H), 2,45-2,40 (m, 1H); MS (ESI) m/z 354,0 (M+H)⁺

Exemplo 25

5'-bromo-1',3-dimetil-3,4,5,10-tetra-hidro-2H-espiro[azepino[3,4-b]indol-1,3'-indol]-2'-ona (19)



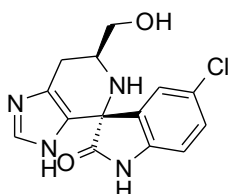
19

[0293] Composto **19** pode ser preparado de acordo com o esquema C usando a mesma ou análogas técnicas sintéticas e/ou substituindo por reagentes alternativos.

[0294] **5'-bromo-1',3-dimetil-3,4,5,10-tetra-hidro-2H-espiro[azepino[3,4-b]indol-1,3'-indol]-2'-ona**: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,99 (s, 1H), 7,56 (dd, $J = 2,1, 8,6$ Hz, 1H), 7,48 -7,45 (m, 1H), 7,30 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,16-7,13 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H) 7,02-6,92 (m, 2H), 3,93- 3,85 (m, 1H), 3,21-3,12 (m, 4H), 2,93-2,84 (m, 2H), 2,11-1,99 (m, 1H), 1,71-1,59 (m, 1 H), 1,03 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 413,0 (M+H)⁺

Exemplo 26

(4S,6S)-5'-cloro-6-(hidroximetil)-3,5,6,7-tetra-hidroespiro[imidazo[4,5-c]piridina-4,3'-indol]-2'(1'H)-ona (20)



20

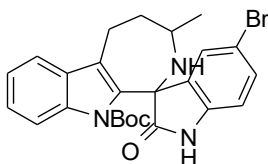
[0295] Composto **20** pode ser preparado de acordo com o esquema C usando a mesma ou análogas técnicas sintéticas e/ou

substituindo por reagentes alternativos.

[0296] **(4S,6S)-5'-cloro-6-(hidroximetil)-3,5,6,7-tetra-hidroespiro[imidazo[4,5-c]piridina-4,3'-indol]-2'(1'H)-ona:** ^1H RMN (300MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) : δ 8,23 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,28 (dd, $J = 8,4$ Hz, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 2,79 (dd, $J = 15,3$ Hz, $J = 4,2$ Hz, 1H), 2,61 (m, 1H); MS (ESI) m/z (M+H) $^+$.

Exemplo 27

terc-butil-5'-bromo-3-metil-2'-oxo-1',2,2',3,4,5-hexa-hidro-10H-espiro[azepino[3,4-b]indol-1,3'-indol]-10-carboxilato (21)



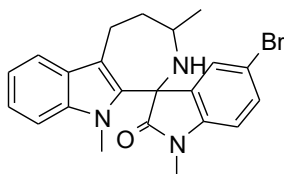
21

[0297] A uma solução de composto **1** (10 mg, 0,025 mmol) em diclorometano seco (0,3 mL) são adicionados trietilamina (7,0 μL , 0,05 mmol) e dicarbonato de di-terc-butila (5,51 mg, 0,025 mmol). A mistura resultante é agitada durante 60 horas em temperatura ambiente sob atmosfera de argônio e em seguida concentrada até a secura. O resíduo é submetido à cromatografia de coluna rápida (sílica-gel, hexanos:EtOAc, 20:1) para produzir o composto **21** (3,3 mg, 44%) como um sólido branco.

[0298] **terc-butil-5'-bromo-3-metil-2'-oxo-1',2,2',3,4,5-hexa-hidro-10H-espiro[azepino[3,4-b]indol-1,3'-indol]-10-carboxilato:** ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,17 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 8,7, 2,1$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,99 (m, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,57 (s, 9H), 1,05 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H) ppm; MS (ESI) m/z 497,0 (M+H) $^+$.

Exemplo 28

5'-bromo-1',3,10-trimetil-3,4,5,10-tetra-hidro-2H-espiro[azepino[3,4-b]indol-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (22)



22

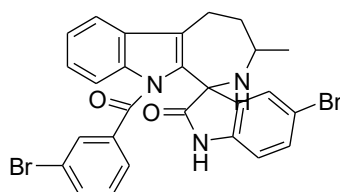
[0299] A uma solução de composto **1** (15 mg, 0,038 mmol) em DMF seco (0,4 mL) sob atmosfera de argônio é adicionado NaH (5,3 mg, 0,133 mmol) em temperatura ambiente. A solução torna-se vermelho-escuro quando é agitada durante 30 minutos em temperatura ambiente. Iodometano (9,43 μ L, 0,152 mmol) é então adicionado à mistura reacional e a mistura é agitada durante a mais uma hora em temperatura ambiente. A mistura reacional é em seguida concentrada até a secura e água (10 mL) é adicionada. A camada aquosa é extraída com EtOAc (3 x 15 mL). As fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura (20 mL), secadas (Na_2SO_4) e concentradas em vácuo. O resíduo é submetido à cromatografia de coluna rápida (sílica-gel, hexanos:EtOAc, 8:2) para produzir o composto **22** (10,3 mg, 64%) como um sólido branco.

[0300] **5'-bromo-1',3,10-trimetil-3,4,5,10-tetra-hidro-2H-espiro[azepino[3,4-b]indol-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona:** ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,57 (m, 2H), 7,25 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,16-6,98 (m, 4H), 3,74 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,01 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,88 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,63 (m, 1), 1,00 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 425,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Exemplo 29

5'-bromo-10-[(3-bromofenil)carbonil]-3-metil-3,4,5,10-tetra-hidro-2H-espiro[azepino-[3,4-b]indol-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (23)

65/110



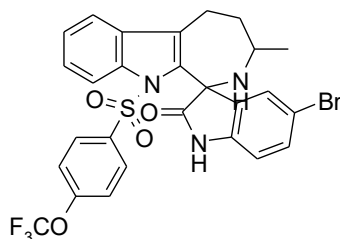
23

[0301] A uma solução de composto **1** (30 mg, 0,076 mmol) em diclorometano seco (0,8 mL) são adicionados trietilamina (31,48 μ L, 0,228 mmol), cloreto de 3-bromo-benzoíla (59,8 μ L, 0,456 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (13,9 mg, 0,114 mmol). A mistura resultante é agitada durante 16 horas em temperatura ambiente e em seguida concentrada até a secura. O resíduo é submetido à cromatografia de coluna rápida (sílica-gel, 0%-10% de EtOAc em hexanos) para produzir o composto **23** (15,3 mg, 37%) como um sólido branco.

[0302] **5'-bromo-10-[(3-bromofenil)carbonil]-3-metil-3,4,5,10-tetra-hidro-2H-espiro[azepino[3,4-b]indol-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona:**
 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,44 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,99 (m, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,12 (d, J = 6,6 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 580,0 ($M+H^+$).

Exemplo 30

5'-bromo-3-metil-10-[[4-(triflúormetóxi)fenil]sulfonil]-3,4,5,10-tetra-hidro-2H-espiro[azepino[3,4-b]indol-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (24)



24

[0303] A uma solução de composto **1** (20 mg, 0,05 mmol) em 0,5

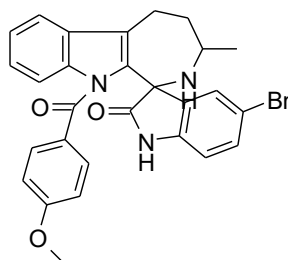
mL de diclorometano seco é adicionada trietilamina (14,0 µL, 0,101 mmol), seguida por cloreto de 4-(trifluórometóxi)benzenossulfonila (20,6 µL, 0,121 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (12,3 mg, 0,101 mmol). A solução é agitada durante 16 horas em temperatura ambiente sob atmosfera de argônio. A mistura reacional é concentrada até a secura. A mistura bruta é submetida à cromatografia de coluna rápida para produzir o composto **24** (9,1 mg, 29%).

[0304] **5'-bromo-3-metil-10-{{4-(trifluórometóxi)fenil}sulfonil}-3,4,5,10-tetra-hidro-2H-espiro[azepino[3,4-b]indol-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona:**

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,1 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,83 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 2,1, 8,7 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,05-6,93 (m, 2H), 3,48-3,38 (m, 1H), 3,11-3,02 (m, 1H), 2,83-2,74 (m, 1H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,65-1,57 (m, 1H), 0,87 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 621,0 (M+H)⁺.

Exemplo 31

5'-bromo-10-[(4-metoxifenil)carbonil]-3-metil-3,4,5,10-tetra-hidro-2H-espiro[azepino-[3,4-b]indol-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (25)



25

[0305] Composto **25** pode ser preparado usando a mesma ou análogas técnicas sintéticas e/ou substituindo por reagentes alternativos como acima descrito no exemplo 30.

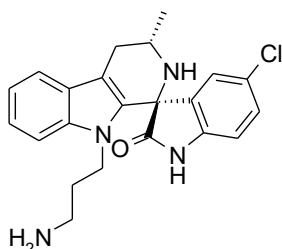
[0306] **5'-bromo-10-[(4-metoxifenil)carbonil]-3-metil-3,4,5,10-tetra-hidro-2H-espiro[azepino-[3,4-b]indol-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona:**

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,4 (s, 1H), 7,80-7,75 (m, 2 H), 7,72

(s, 1H), 7,65 (dd, $J = 1,8, 8,7$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,18-7,13 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 3H), 7,01-6,96 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,72-3,65 (m, 1H), 3,24-3,14 (m, 1H), 2,88-2,79 (m, 1H), 2,06-1,95 (m, 1H), 1,74-1,62 (m, 1H), 1,17 (d, $J = 6,6$ Hz, 3 H) ppm; MS (ESI) m/z 531,0 (M+H)⁺.

Exemplo 32

(1R,3S)-9-(3-aminopropil)-5'-cloro-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (26)



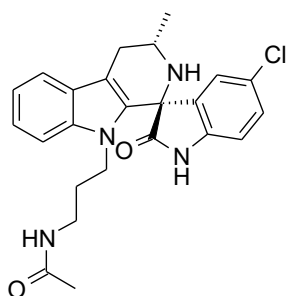
26

[0307] Composto **26** pode ser preparado usando a mesma ou análogas técnicas sintéticas e/ou substituindo por reagentes alternativos como acima descrito no esquema F.

[0308] **(1R,3S)-9-(3-aminopropil)-5'-cloro-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona**: ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*6): δ 11,81 (bs, 1H), 11,22 (bs, 1H), 10,95 (bs, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,61 (m 1H), 7,50 (m, 2H), 7,45 (m, 3H), 4,41 (bs, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,78 (m, 3H), 1,16 (m, 3H); MS (ESI) m/z 395,2 (M+H)⁺.

Exemplo 33

N-{3-[(1R,3S)-5'-cloro-3-metil-2'-oxo-1',2',3,4-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-9(2H)-il]propil}acetamida (27)

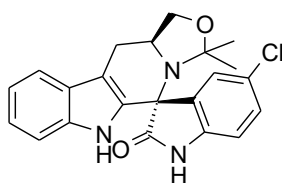
**27**

[0309] Composto **27** pode ser preparado usando a mesma ou análogas técnicas sintéticas e/ou substituindo por reagentes alternativos como acima descrito no esquema F.

[0310] **N-{3-[(1R,3S)-5'-cloro-3-metil-2'-oxo-1',2',3,4-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-9(2H)-il]propil}acetamida:** ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*6): δ 10,65 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,08 (m, 3H), 4,07 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,17 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 2,78 (m, 3H), 1,78 (s, 3H), 1,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 437,3 (M+H)⁺.

Exemplo 34

(3S,11a'S)-5-cloro-3',3'-dimetil-1',6',11',11a'-tetra-hidroespiro[indol-3,5'-[1,3]oxazolo-[3',4':1,6]pirido[3,4-*b*]indol]-2(1H)-ona (28)

**28**

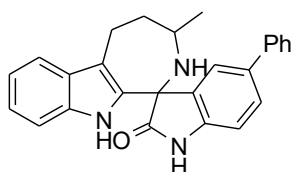
[0311] A uma solução de composto **11** (15 mg, 0,04 mmol) na mistura de diclorometano:2,2-dimetoxipropano (1 mL:0,5 mL) é adicionada quantidade catalítica de *p*-toluenossulfonato de piridínio em temperatura ambiente. A mistura resultante é agitada durante 16 horas em temperatura ambiente e em seguida concentrada em vácuo. O resíduo é submetido à cromatografia de coluna rápida (sílica-gel, 10%-40% de EtOAc em hexanos) para produzir o composto **28** (7 mg,

42%) como um sólido branco.

[0312] **(3S,11a'S)-5-cloro-3',3'-dimetil-1',6',11',11a'-tetra-hidroespiro[indol-3,5'-[1,3]oxazolo-[3',4':1,6]pirido[3,4-b]indol]-2(1H)-ona:** ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,49 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 8,1, 2,4 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,07-6,59 (m, 3H), 6,93 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 2,97 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 2,86 (dd, *J* = 15,0, 3,9 Hz, 1H), 1,29 (s, 6H); MS (ESI) *m/z* 395,0 (M+H)⁺.

Exemplo 35

3-metil-5'-fenil-3,4,5,10-tetra-hidro-2H-espiro[azepino[3,4-b]indol-1,3'-indol]-2'(1H)-ona (29)



29

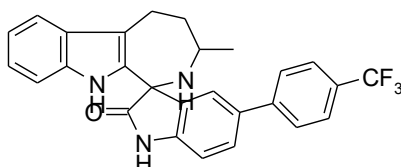
[0313] Uma mistura de composto **1** (7 mg, 0,018 mmol), ácido benzenoborônico (2,6 mg, 0,021 mmol) e tetracis(trifenilfosfina)paládio (2 mg, 0,002 mmol) em DMF (2 mL)/solução de bicarbonato de sódio a 2 N aquosa (0,5 mL) é agitada durante 20 minutos em um reator de micro-ondas a 130 °C. Após ser resfriada para a temperatura ambiente, a mistura reacional é extraída com acetato de etila (3 × 10 mL). As fases orgânicas combinadas são secadas sobre sulfato de sódio e concentradas em vácuo. O resíduo é submetido à cromatografia de coluna rápida (sílica-gel, 30% de EtOAc em hexanos) para produzir o composto **29** (2,3 mg, 33%) como um sólido branco.

[0314] **3-metil-5'-fenil-3,4,5,10-tetra-hidro-2H-espiro[azepino[3,4-b]indol-1,3'-indol]-2'(1H)-ona:** ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,39 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,42 (m, 4H), 7,29 (q, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,99 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,95 (m, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,91 (m, 1H),

2,11 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,06 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 394,0 (M+H)⁺.

Exemplo 36

3-metil-5'-[4-(trifluórmetil)fenil]-3,4,5,10-tetra-hidro-2H-espiro[azepino[3,4-*b*]indol-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (30)



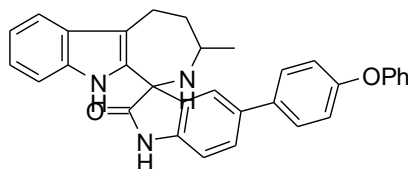
30

[0315] Composto **30** pode ser preparado usando a mesma ou análogas técnicas sintéticas e/ou substituindo por reagentes alternativos como acima descrito no exemplo 34.

[0316] **3-metil-5'-[4-(trifluórmetil)fenil]-3,4,5,10-tetra-hidro-2H-espiro[azepino[3,4-*b*]indol-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona:** ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,48 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,75-7,66 (m, 3H), 7,53 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,47-7,44 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 1H), 7,03 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,99-6,91 (m, 2H), 3,98-3,86 (m, 1H), 3,21-3,12 (m, 1H), 2,96-2,87 (m, 1H), 2,15-2,08 (m, 1H), 1,73-1,61 (m, 1H), 1,06 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 462,0 (M+H)⁺.

Exemplo 37

3-metil-5'-(4-fenoxifenil)-3,4,5,10-tetra-hidro-2H-espiro[azepino[3,4-*b*]indol-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (31)



31

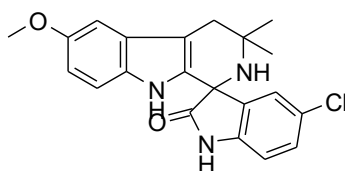
[0317] Composto **31** pode ser preparado usando a mesma ou análogas técnicas sintéticas e/ou substituindo por reagentes alternativos como acima descrito no exemplo 34.

[0318] **3-metil-5'-(4-fenoxifenil)-3,4,5,10-tetra-hidro-2H-**

espiro[azepino[3,4-*b*]indol-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,4 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 7,61-7,56 (m, 3H), 7,47-7,35 (m, 4H), 7,17-7,10 (m, 2H), 7,04-7,00 (m, 5H), 6,97-6,91 (m, 2), 3,98-3,84 (m, 1H), 3,21-3,12 (m, 1H), 2,96-2,86 (m, 1H), 2,14-2,07 (m, 1), 1,72-1,62 (m, 1H), 1,06 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 486,0 (M+H) $^+$.

Exemplo 38

5'-cloro-6-metóxi-3,3-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (32)



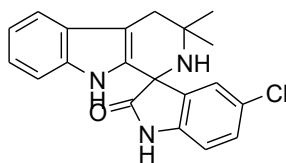
32

[0319] Composto **32** pode ser preparado de acordo com o esquema D.

[0320] **5'-cloro-6-metóxi-3,3-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona:** ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,5 (s, 1H), 10,3 (s, 1H), 7,27 (dd, $J = 2,1, 7,2$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,66 (dd, $J = 2,4, 6,3$ Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,71 (q, $J = 12,3$ Hz, 2H), 1,30 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); MS (ESI) m/z 382,0 (M+H) $^+$.

Exemplo 39

5'-cloro-3,3-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (33)



33

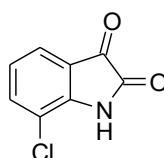
[0321] Composto **33** pode ser preparado usando a mesma ou análogas técnicas sintéticas e/ou substituindo por reagentes

alternativos como acima descrito no exemplo 37.

[0322] **5'-cloro-3,3-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona:** ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,55 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 7,51$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 2,1, 8,4$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,05-6,99 (m, 3 H), 6,96-6,89 (m, 1H), 2,74 (q, $J = 12,3$ Hz, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,29 (s, 3H); MS (ESI) m/z 352,0 (M+H) $^+$.

Exemplo 40

7-Cloroisatina

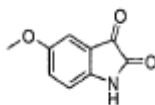


[0323] O composto do título pode ser preparado de acordo com esquema E.

[0324] **7-Cloroisatina:** ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11,45 (s, 1H), 7,67 (dd, $J = 0,90, 7,95$ Hz, 1H), 7,49 (dt, $J = 0,60, 7,2$ Hz, 1H), 7,08 (dd, $J = 7,50, 7,78$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 180,0 (M+H) $^+$.

Exemplo 41

5-metóxi-isatina

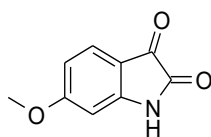


[0325] O composto do título pode ser preparado de acordo com o esquema E usando a mesma ou análogas técnicas sintéticas e/ou substituindo por reagentes alternativos.

[0326] **5-metóxi-isatina:** ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,83 (s, 1H), 7,19 (dd, $J = 2,7, 8,6$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 3,75 (s, 3H); MS (ESI) m/z 178,0 (M+H) $^+$.

Exemplo 42

6-metóxi-isatina

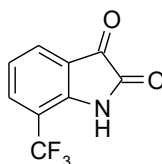


[0327] O composto do título pode ser preparado de acordo com o esquema E usando a mesma ou análogas técnicas sintéticas e/ou substituindo por reagentes alternativos.

[0328] **6-metóxi-isatina:** ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,96 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,59 (dd, $J = 2,4, 8,4$, 1H), 6,40 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,88 (s, 3H); MS (ESI) m/z 178,0 (M+H) $^+$.

Exemplo 43

7-(trifluórmetil)isatina

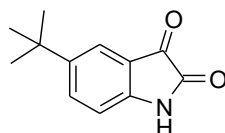


[0329] O composto do título pode ser preparado de acordo com o esquema E usando a mesma ou análogas técnicas sintéticas e/ou substituindo por reagentes alternativos.

[0330] **7-(trifluórmetil)isatina:** ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11,44 (s, 1H), 7,85 (dd, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,23 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 214,0 (M+H) $^+$.

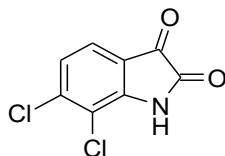
Exemplo 44

5-(terc-butil)isatina



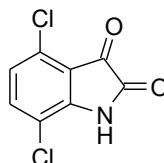
[0331] O composto do título pode ser preparado de acordo com o esquema E usando a mesma ou análogas técnicas sintéticas e/ou substituindo por reagentes alternativos.

[0332] **5-(terc-butil)isatina:** ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,95 (s, 1H), 7,65 (dd, $J = 1,8, 8,3$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 1,26 (s, 9 H); MS (ESI) m/z 204,0 (M+H) $^+$.

Exemplo 45**6,7-dicloroisatina**

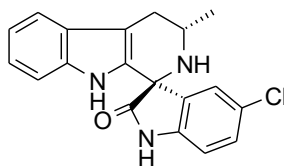
[0333] O composto do título pode ser preparado de acordo com o esquema E usando a mesma ou análogas técnicas sintéticas e/ou substituindo por reagentes alternativos.

[0334] **6,7-dicloroisatina:** ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11,63 (s, 1H), 7,51 (dd, $J = 0,90, 7,95$ Hz, 1 H), 7,33 (d, $J = 7,80$ Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 216,0 (M+H) $^+$.

Exemplo 46**4,7-dicloroisatina**

[0335] O composto do título pode ser preparado de acordo com o esquema E usando a mesma ou análogas técnicas sintéticas e/ou substituindo por reagentes alternativos.

[0336] **4,7-dicloroisatina:** ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11,60 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 214,0 (M+H) $^+$.

Exemplo 47**(1R,3S)-5'-cloro-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona. (34)****34**

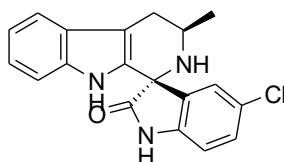
[0337] Composto **34** pode ser preparado de acordo com o

esquema F.

[0338] **(1R,3S)-5'-cloro-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona:** ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,45 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 2,1, 8,4$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,05-7,02 (m, 2H), 7,00-6,96 (m, 1H), 6,92 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,98-3,86 (m, 1H), 2,79 (dd, $J = 14,9, 3,3$ Hz, 1H), 2,41 (dd, $J = 4,5, 2,5$ Hz, 1H), 1,18 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 338,0 (M+H) $^+$.

Exemplo 48

(1S,3R)-5'-cloro-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (35)



35

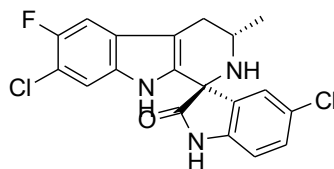
[0339] Composto **35** pode ser preparado de acordo com o esquema F usando a mesma ou análogas técnicas sintéticas e/ou substituindo por reagentes alternativos.

[0340] **(1S,3R)-5'-cloro-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona:** ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,45 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 2,1, 8,4$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,05-7,02 (m, 2H), 7,00-6,96 (m, 1H), 6,92 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,98-3,86 (m, 1H), 2,78 (dd, $J = 3,6, 14,9$ Hz, 1H), 2,41 (dd, $J = 4,5, 25,5$ Hz, 1H), 1,18 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 338,0 (M+H) $^+$.

[0341] Compostos quirais tais como **36** e **37** podem ser preparados de acordo com o esquema G ou H usando a mesma ou análogas técnicas sintéticas e/ou substituindo por reagentes alternativos.

Exemplo 49

(1*R*,3*S*)-5',7-dicloro-6-flúor-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (36)

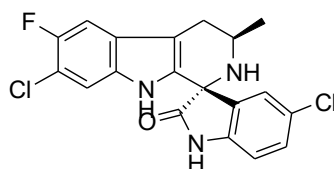


36

[0342] **35:** ^1H RMN (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,69 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 2,3$, 1H), 6,93 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,13 (bd, $J = 6,2$ Hz, 1H), 2,74 (dd, $J = 15,0, 3,0$ Hz, 1H), 2,35 (dd, $J = 15,0, 10,3$, 1H), 1,15 (d, $J = 6,0$, 3H); MS (ESI) m/z 392,0 ($M+2H$)⁺; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = + 255,4^\circ$

Exemplo 50

(1*S*,3*R*)-5',7-dicloro-6-flúor-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (37)



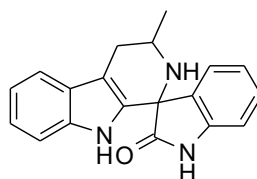
37

[0343] **(1*S*,3*R*)-5',7-dicloro-6-flúor-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona:** ^1H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,49 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,24 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J = 8,6, 2,0$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 1,8$, 1H), 6,77 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,14 (m, 1H), 2,89 (dd, $J = 15,4, 3,7$ Hz, 1H), 2,49 (dd, $J = 15,3, 10,5$, 1H), 1,68 (bs, 1H), 1,29 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 392,0 ($M+2H$)⁺; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} -223,3^\circ$

Exemplo 51

3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (38)

77/110

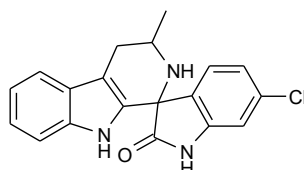


38

[0344] **3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona:** ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0,34 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 7,39-7,45 (m, 1H), 7,26 (td, $J = 7,6, 1,5$ Hz, 1H), 7,12-7,18 (m, 1H), 6,85-7,08 (m, 5H), 3,89-4,02 (m, 1H), 2,79 (dd, $J = 14,9, 3,8$ Hz, 1H), 2,41 (dd, $J = 14,9, 10,6$ Hz, 1H), 1,18 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 304,0 (M+H) $^+$.

Exemplo 52

6'-cloro-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (39)



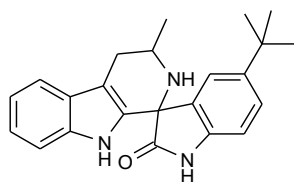
39

[0345] **6'-cloro-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona:** ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,46 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 7,42 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,87-7,07 (m, 5H), 3,86-4,04 (m, 1H), 3,03 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 2,78 (dd, $J = 14,9, 3,8$ Hz, 1H), 2,40 (dd, $J = 14,9, 10,6$ Hz, 1H), 1,17 (d, 3H); MS (ESI) m/z 338,0 (M+H) $^+$.

Exemplo 53

5'-terc-butil-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (40)

78/110

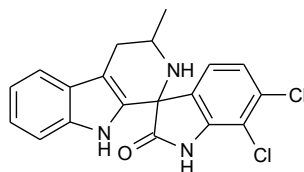


40

[0346] **5'-terc-butil-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol-2'(1'H)-ona:** ^1H RMN (300 MHz, MeOD- d_4): δ 8,25 (s, 1H), 7,33-7,58 (m, 3H), 6,94-7,26 (m, 4H), 4,42-4,56 (m, 1H), 3,10 (dd, J = 15,0, 6,0 Hz, 1H), 2,77 (dd, J = 15,8, 10,8 Hz, 1H), 1,43 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,27 (s, 9H); MS (ESI) m/z 360,0 (M+H) $^+$.

Exemplo 54

6',7'-dicloro-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol-2'(1'H)-ona (41)

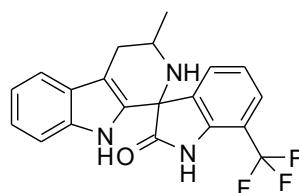


41

[0347] **6',7'-dicloro-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol-2'(1'H)-ona:** ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,92 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 7,43 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,10-7,24 (m, 2H), 6,92-7,08 (m, 3H), 3,84-4,13 (m, 1H), 3,24 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 2,79 (dd, J = 14,8, 3,7 Hz, 1H), 2,40 (dd, J = 14,9, 10,6 Hz, 1H), 1,18 (d, J = 6,15 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 372,0 (M+H) $^+$.

Exemplo 55

3-metil-7'-(triflúormetil)-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (42)

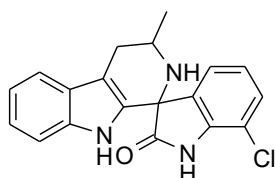


42

[0348] **3-metil-7'-(trifluórmetil)-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona:** ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 810,74 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,89-7,19, (m, 4H), 3,87-4,10 (m, 1H), 3,17 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 2,81 (dd, $J = 15,1, 3,7$ Hz, 1H), 2,43 (dd, $J = 14,9, 10,6$ Hz, 1H), 1,18 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 372,0 (M+H) $^+$.

Exemplo 56

7'-cloro-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (43)

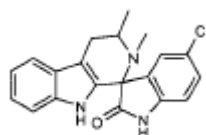


43

[0349] **7'-cloro-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona:** ^1H RMN (300 MHz, MeOD- d_4): δ 7,48-7,58 (m, 2H), 7,03-7,32 (m, 5H), 4,68 - 4,84 (m, 1H), 3,25 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 2,92 (dd, $J = 16,3, 11,0$ Hz, 1H), 1,55 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 338,0 (M+H) $^+$.

Exemplo 57

5'-cloro-2,3-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (44)



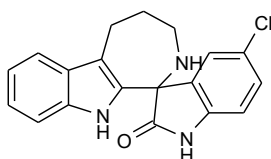
44

[0350] **5'-cloro-2,3-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona:** ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,68 (s, 1H),

10,32 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,91-7,07 (m, 4H), 3,74-3,89 (m, 1H), 2,85 (dd, $J = 15,2, 3,8$ Hz, 1H), 2,51-2,62 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,24 (d, 3H); MS (ESI) m/z 352,0 (M+H)⁺.

Exemplo 58

5'-cloro-3,4,5,10-tetra-hidro-2H-espiro[azepino[3,4-*b*]indol-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (45)

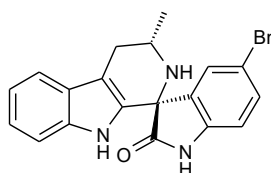


45

[0351] **5'-cloro-3,4,5,10-tetra-hidro-2H-espiro[azepino[3,4-*b*]indol-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona:** ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,56 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H), 7,1–7,16 (m, 2H), 6,95 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,91-7,03 (m, 2H), 3,47 (ddd, $J = 14,2, 7,3, 5,1$ Hz, 2H), 2,91-3,17 (m, 3H), 1,88-2,06 (m, 2H); MS (ESI) m/z 338,0 (M+H)⁺.

Exemplo 59

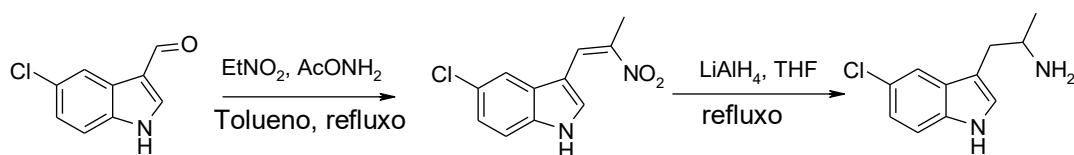
(1*R*,3*S*)-5'-bromo-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (46)



46

[0352] **(1*R*,3*S*)-5'-bromo-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona:** ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,46 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,2, 2,1$ Hz, 2H), 7,11-7,21 (m, 2H), 6,92-7,07 (m, 2H), 6,88 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,84-3,98 (m, 1H), 2,78 (dd, $J = 15,1, 3,7$ Hz, 1H), 2,41 (dd, $J = 15,1, 10,4$ Hz, 1H), 1,18

(d, $J = 6,5$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 383,0 (M+H)⁺; $[\alpha]^{25}_D +244,9^\circ$.



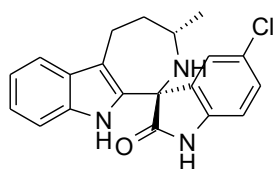
[0353] A uma solução de 5-cloroindol-3-carboxaldeído (2,14 g; 11,7 mmols) em tolueno (22 mL) foram adicionados nitroetano (25,2 mL) e acetato de amônio (0,5 g, 6,5 mmols). A mistura reacional foi agitada ao refluxo (130 °C) durante 5 horas. Em seguida, mais acetato de amônio (0,43 g, 5,9 mmols) foi adicionado e o refluxo foi continuado. Após uma hora, mais quantidade de acetato de amônio (0,44 g, 5,9 mmols) foi adicionada. A mistura reacional foi refluxada durante mais uma hora e foi então deixada descansar em temperatura ambiente durante a noite. O precipitado formado foi coletado por filtração, lavado com tolueno e colocado sob vácuo elevado para fornecer o intermediário de nitro como pó amarelo brilhante (2,69 g, 97,1%). ¹HRMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ □ 8,42 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 2,05$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 8,5, 2,1$ Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,86 (s, 2H); MS (ESI) m/z 236,0 (M+H)⁺.

[0354] A uma suspensão de alumínio hidreto de lítio (2,62 g, 68,2 mmols) em tetra-hidrofurano (70 mL) foi adicionado o intermediário de nitro (2,69 g, 11,37 mmols) em pequenas porções. A mistura reacional resultante foi refluxada a 90 °C durante 6 horas. Em seguida, a mistura reacional foi resfriada para temperatura ambiente e colocada em um banho de gelo. Ela foi então saciada adicionando uma mistura de água-THF (6:4, 70 mL) lentamente, seguida por hidróxido de sódio aquoso (4 M, 70 mL). A suspensão resultante foi deixada agitar durante a noite e foi então filtrada através de celite. O filtrado obtido foi concentrado em vácuo, diluído com água e extraído com acetato de etila. Os extratos foram lavados com água e salmoura, secados por sulfato de sódio e filtrados. O filtrado foi concentrado em vácuo e o

resíduo foi colocado sob vácuo elevado para fornecer 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)-1-metil-etilamina como um óleo marrom (2,25 g, 94,9%).
¹HRMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,01 (bs, 1H), 7,55 (d, *J* = 2,05 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 9,08 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 1,76 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 2,96-3,10 (m, 1H), 2,60 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 0,97 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 208,0 (M+H)⁺.

Exemplo 60

(1*R*,3*S*)-5'-cloro-3-metil-3,4,5,10-tetra-hidro-2*H*-espiro[azepino[3,4-*b*]indol-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (47)

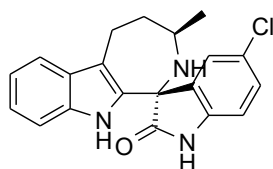


47

[0355] **(1*R*,3*S*)-5'-cloro-3-metil-3,4,5,10-tetra-hidro-2*H*-espiro[azepino[3,4-*b*]indol-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona:** ¹H RMN (300MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,43 (s, 1H), 9,96 (s,1H), 7,46 (dd, *J* = 6,6 Hz, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,1 Hz, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,96 (m, 3H), 3,90 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,78 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,05 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H); **MS** (ESI) *m/z* 352,0 (M+H)⁺; [α]_D²⁵ +238,8°.

Exemplo 61

(1*S*,3*R*)-5'-cloro-3-metil-3,4,5,10-tetra-hidro-2*H*-espiro[azepino[3,4-*b*]indol-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (48)



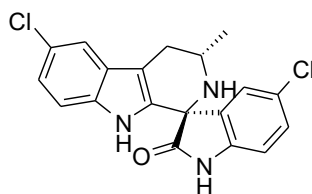
48

[0356] **(1*S*,3*R*)-5'-cloro-3-metil-3,4,5,10-tetra-hidro-2*H*-espiro[azepino[3,4-*b*]indol-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona:** ¹H RMN (300MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,43 (s, 1H), 9,96 (s,1H), 7,46 (dd, *J* = 6,6 Hz,

$J = 1,5 \text{ Hz}$, 1H), 7,33 (dd, $J = 8,1 \text{ Hz}$, $J = 2,4 \text{ Hz}$, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,96 (m, 3H), 3,90 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,78 (d, $J = 5,4 \text{ Hz}$, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,05 (d, $J = 6,3 \text{ Hz}$, 3H); MS (ESI) m/z 352,0 (M+H)⁺; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} -237,6^{\circ}$.

Exemplo 62

(1R,3S)-5',6-dicloro-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (49)

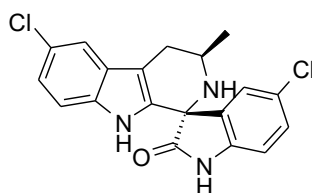


49

[0357] **(1R,3S)-5',6-dicloro-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona:** ¹H RMN (300MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,66 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 2,1 \text{ Hz}$, 1H), 7,32 (dd, $J = 8,1 \text{ Hz}$, $J = 2,1 \text{ Hz}$, 1H), 7,17 (d, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,93 (d, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,10 (d, $J = 5,7 \text{ Hz}$, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 1,17 (d, $J = 6,3 \text{ Hz}$, 3H); MS (ESI) m/z 373,0 (M+H)⁺; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +141,2^{\circ}$.

Exemplo 63

(1S,3R)-5',6-dicloro-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (50)



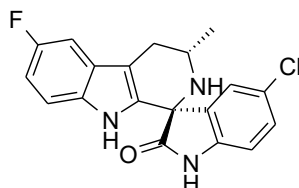
50

[0358] **(1S,3R)-5',6-dicloro-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona:** ¹H RMN (300MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,66 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 2,1 \text{ Hz}$, 1H), 7,32 (dd, $J = 8,4 \text{ Hz}$, $J = 2,4 \text{ Hz}$, 1H), 7,17 (d, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 1H), 7,03 (m, 2H), 6,93 (d, $J =$

8,4 Hz, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 1,17 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 373,0 (M+H)⁺; $[\alpha]^{25}_D -171,2^\circ$.

Exemplo 64

(1R,3S)-5'-cloro-6-flúor-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (51)

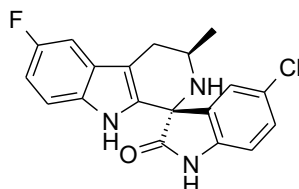


51

[0359] (1R,3S)-5'-cloro-6-flúor-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,53 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 7,32 (dd, 1H, $J = 8,3, 2,2$ Hz), 7,20 (dd, 1H, $J = 9,8, 2,3$ Hz), 7,16 (dd, 1H, $J = 8,8, 4,6$ Hz), 7,06 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 6,93 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz), 6,87 (dt, 1H, $J = 6,9, 1,8$ Hz), 3,95 (m, 1H), 3,35 (bs, 1H), 2,77 (dd, 1H, $J = 15,0, 3,7$ Hz), 2,40 (dd, 1H, $J = 15,0, 10,6$ Hz), 1,18 (d, 3H, $J = 6,4$ Hz); HRMS: 355,0890 (M⁺), **calculado** para C₁₉H₁₅ClFN₃O; $[\alpha]^{25}_D + 211,6^\circ$.

Exemplo 65

(1S,3R)-5'-cloro-6-flúor-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (52)



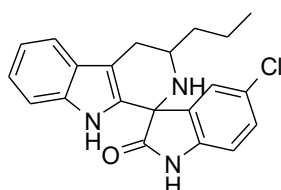
52

[0360] (1S,3R)-5'-cloro-6-flúor-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona: ¹H RMN (300MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,55 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 7,32 (dd, $J = 8,4$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J = 10,1$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J = 8,8$ Hz, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,86 (td,

$J = 9,3 \text{ Hz}$, $J = 2,4 \text{ Hz}$, 1H), 3,93 (m, 1H), 2,76 (dd, $J = 15,0 \text{ Hz}$, $J = 3,6 \text{ Hz}$, 1H), 2,39 (dd, $J = 15,2 \text{ Hz}$, $J = 10,5 \text{ Hz}$, 1H), 1,17 (d, $J = 6,3 \text{ Hz}$, 3H); MS (ESI) m/z 357,0 (M+H)⁺; $[\alpha]_D -208,8^\circ$.

Exemplo 66

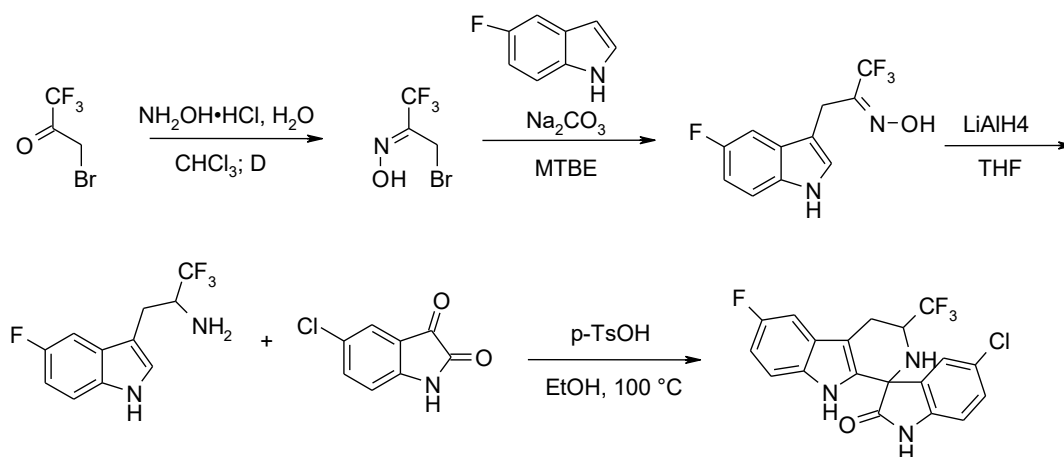
5'-cloro-3-propil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (53)



53

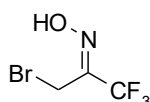
[0361] **5'-cloro-3-propil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona:** ¹H RMN (300MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,45 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,4 \text{ Hz}$, $J = 2,1 \text{ Hz}$, 1H), 7,16 (d, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 1H), 6,98 (m, 4H), 3,79 (m, 1H), 2,80 (dd, $J = 15,0 \text{ Hz}$, $J = 3,6 \text{ Hz}$, 1H), 2,40 (m, 1H), 1,46 (m, 4H), 0,91 (t, $J = 6,9 \text{ Hz}$, 1H); MS (ESI) m/z 366,0 (M+H)⁺.

[0362] Os seguintes compostos de triflúormetila podem ser preparados de acordo com o seguinte esquema.



Exemplo 67

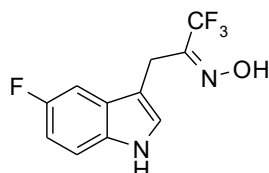
Óxima de 3-bromo-1,1,1-triflúor-propan-2-ona



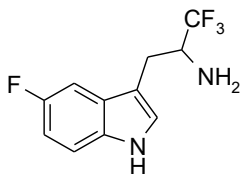
[0363] A uma solução de 2,5 g de 1-bromo-3,3,3-trifluoropropan-2-ona em 15 mL de clorofórmio (passada através de uma almofada de alumina básica) foi adicionada uma solução de cloridrato de hidroxilamina em 2,5 mL de água e a mistura aquecida ao refluxo. Após 25 horas, a mistura reacional foi resfriada e 15 mL de H₂O foram adicionados. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi lavada com 3 X 15 mL de diclorometano. Os extratos orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de magnésio, filtrados e concentrados em vácuo. Nota-se: Quando o produto é um líquido volátil, aplicação excessiva do vácuo para remover o cossolvente reduziu a produção do produto. Ele é o produto que foi usado sem outra purificação.

Exemplo 68

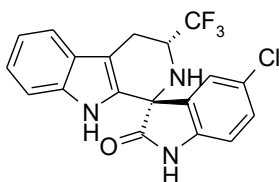
Óxima de 1,1,1-trifluor-3-(5-flúor-1H-inol-3-il)-propan-2-ona



[0364] A uma solução de 362,5 mg de oxima de 3-bromo-1,1,1-trifluor-propan-2-ona em 20 mL de MTBE foram adicionados 5-flúorindol e carbonato de sódio e a mistura agitada em temperatura ambiente. Após 2 horas, a reação foi filtrada através de celite e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado em sílica-gel (hexano: acetato de etila de 0% a 30% de acetato de etila) para fornecer o produto desejado. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,00 (bs, 1H) 7,32 (m, 3H) 6,91 (td, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 1H) 3,48 (m, 1H) 3,02 (dd, *J* = 14,5, 3,2 Hz, 1H) 2,70 (dd, *J* = 14,5, 9,6 Hz, 1H), 1,84 (bs, 2H); MS (ESI) *m/z* 247,0 (M+H)⁺.

Exemplo 69**2,2,2-trifluor-1-(5-fluor-1H-indol-3-ilmetil)etilamina.**

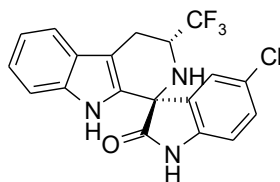
[0365] A uma solução de 280 mg de oxima de 1,1,1-trifluor-3-(5-fluor-1H-indol-3-il)-propan-2-ona em dietil éter foram adicionados 5 mL de hidreto de alumínio de lítio a 2M em THF gota a gota a 0 °C. A reação foi agitada a 0 °C, então aquecida para temperatura ambiente. Após, 21 horas, a reação foi cuidadosamente saciada com água até nenhuma efervescência ser observada. A mistura foi então secada sobre sulfato de magnésio, filtrada através de celite e concentrada até a secura. O resíduo foi purificado em sílica-gel (100% de hexano para 65-70% de hexano em acetato de etila).

Exemplo 70**(1S,3R)-5'-cloro-3-(trifluormetil)-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (54)****54**

[0366] **(1S,3R)-5'-cloro-3-(trifluormetil)-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona:** ¹H RMN (300MHz, DMSO-*d*₆) : δ 11,01 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,35 (dd, *J* = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,120 (m, 1H), 7,08 (td, *J* = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,01 (m, 2H), 4,36 (m, 1H), 3,13 (dd, *J* = 15,0, *J* = 3,9 Hz, 1H), 2,85 (dd, *J* = 15,0, *J* = 11,1 Hz, 1H), 2,54 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 392,0 (M+H)⁺.

Exemplo 71

**(1*R*,3*R*)-5'-cloro-3-(trifluórmetil)-2,3,4,9-tetra-
hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (55)**

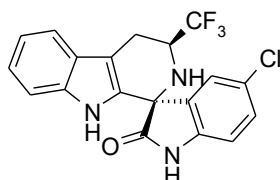


55

[0367] **(1*R*,3*R*)-5'-cloro-3-(trifluórmetil)-2,3,4,9-tetra-
hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona:** ¹H RMN(300MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,70 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,08 (td, *J* = 7,2, 1,2 Hz, 1H), 7,00 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 3,75 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,98 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 392,0 (M+H)⁺; [α]²⁵_D +274,5°.

Exemplo 72

**(1*R*,3*S*)-5'-cloro-3-(trifluórmetil)-2,3,4,9-tetra-
hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (56)**



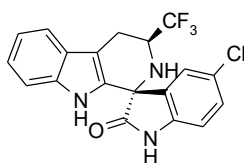
56

[0368] **(1*R*,3*S*)-5'-cloro-3-(trifluórmetil)-2,3,4,9-tetra-
hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona:** ¹H RMN(300MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,01 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,35 (dd, *J* = 8,6 Hz, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,082 (td, *J* = 7,6 Hz, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,01 (m, 2H), 4,36 (m, 1H), 3,13 (dd, *J* = 15,0 Hz, *J* = 3,9 Hz, 1H), 2,85 (dd, *J* = 15,2 Hz, *J* = 11,0 Hz, 1H), 2,54 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 392,0 (M+H)⁺.

Exemplo 73

**(1*S*,3*S*)-5'-cloro-3-(trifluórmetil)-2,3,4,9-tetra-
hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (57)**

89/110

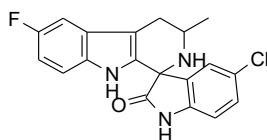


57

[0369] **(1S,3S)-5'-cloro-3-(trifluórmetil)-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona:** ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,69 (s, 1H) 10,62 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1H) 7,29 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,08 (td, *J* = 8,0 Hz, 1,0 Hz, 1H) 7,00 (m, 2H), 4,61 (m, 1H), 3,74 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 2,97 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 392,0 (M+H)⁺; [α]²⁵_D -295,4°.

Exemplo 74

5'-cloro-6-flúor-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (58)

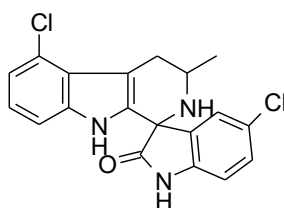


58

[0370] **5'-cloro-6-flúor-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona:** ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,53 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 7,32 (dd, *J* = 1,8, 8,4 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 2,4, 9,9 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J* = 4,5, 8,9 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,85 (td, *J* = 2,7, 8,9 Hz, 1H), 3,98-3,83 (m, 1H), 2,76 (dd, *J* = 3,9, 14,9 Hz, 1H), 2,38 (dd, *J* = 10,2, 15,2 Hz, 1H), 1,17 (d, *J* = 5,1 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 356,0 (M+H)⁺.

Exemplo 75

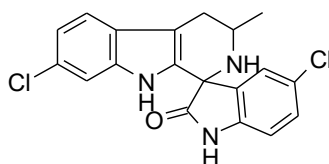
5,5'-dicloro-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (59)

**59**

[0371] **5,5'-dicloro-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona:** ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,79 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 7,32 (dd, $J = 2,4, 8,3$ Hz, 1H), 7,12 (dd, $J = 2,7, 6,0$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,98-3,86 (m, 1H), 3,19 (dd, $J = 3,9, 15,3$ Hz, 1H), 2,61 (dd, $J = 10,5, 15,5$ Hz, 1H), 1,17 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 373,0 (M+H) $^+$.

Exemplo 76

5',7-dicloro-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (60)

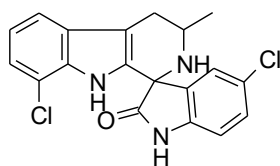
**60**

[0372] **5',7-dicloro-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona:** ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,79 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 2,4, 8,1$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J = 1,8, 8,4$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,98-3,84 (m, 1H), 2,78 (dd, $J = 3,9, 15,2$ Hz, 1H), 2,39 (dd, $J = 10,8, 15,0$ Hz, 1H), 1,17 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 373,0 (M+H) $^+$.

Exemplo 77

5',8-dicloro-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (61)

91/110

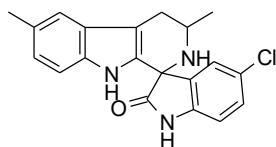


61

[0373] **5',8-dicloro-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona:** ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,93 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J* = 0,9, 7,5 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,99 (dd, *J* = 6,3, 8,7 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,90-3,76 (m, 1H), 2,80 (dd, *J* = 3,9, 15,0 Hz, 1H), 2,43 (dd, *J* = 10,5, 15,0 Hz, 1H), 1,16 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 373,0 (M+H)⁺.

Exemplo 78

5'-cloro-3,6-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (62)



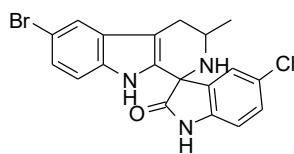
62

[0374] **5'-cloro-3,6-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona:** ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,43 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 3,98-3,85 (m, 1H), 2,74 (dd, *J* = 14,9, 3,6 Hz, 1H), 2,38 (dd, *J* = 15,2, 10,5 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,17 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 352,0 (M+H)⁺.

Exemplo 79

6-bromo-5'-cloro-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (63)

92/110

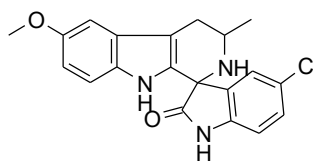


63

[0375] **6-bromo-5'-cloro-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona:** ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,67 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,32 (dd, $J = 8,3, 2,1$ Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,03 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,98-3,84 (m, 1H), 2,78 (dd, $J = 15,2, 3,6$ Hz, 1H), 2,38 (dd, $J = 15,3, 10,5$ Hz, 1H), 1,17 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 417,0 (M+H) $^+$.

Exemplo 80

5'-cloro-6-metóxi-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (64)

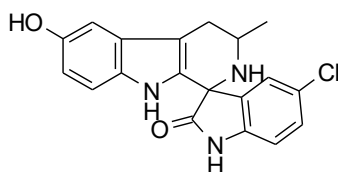


64

[0376] **5'-cloro-6-metóxi-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona:** ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,43 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 7,30 (dd, $J = 8,3, 2,4$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,93 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,66 (dd, $J = 2,4, 8,6$ Hz, 1H), 3,98-3,86 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,75 (dd, $J = 14,9, 3,6$ Hz, 1H), 2,38 (dd, $J = 15,2, 10,2$ Hz, 1H), 1,17 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 368,0 (M+H) $^+$.

Exemplo 81

5'-cloro-6-hidróxi-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (65)

**65**

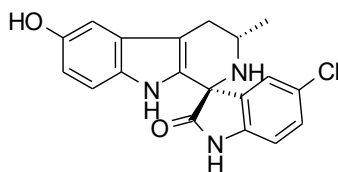
[0377] Composto 65 pode ser preparado de acordo com o seguinte procedimento.

[0378] A uma solução de **64** (157 mg, 0,428 mmol) em 12 mL de DCM foi adicionado tricloreto de boro (1M em diclorometano) (2,14 mL, 2,14 mmols) cuidadosamente em um banho de gelo. Mais alíquotas de tricloreto de boro foram adicionadas após três, seis e oito horas. Após a última adição, a reação foi deixada agitar em temperatura ambiente durante 18 horas. Na conclusão, a reação foi saciada com NaHCO₃ saturado. A mistura foi lavada com diclorometano, seguida por EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, em seguida secadas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas em vácuo. O produto foi isolado por cromatografia de coluna rápida com o gradiente de 1-3% de MeOH em diclorometano para fornecer **65** (100 mg, 66%).

[0379] **5'-cloro-6-hidróxi-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona**: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,42 (s, 1 H), 10,06 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 7,30 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,53 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 3,98-3,84 (m, 1H), 2,66 (dd, *J* = 14,9, 3,6 Hz, 1H), 2,33 (dd, *J* = 15,0, 10,5 Hz, 1H), 1,16 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 354 (M + H)⁺.

Exemplo 82

(1R,3S)-5'-cloro-6-hidróxi-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (66)

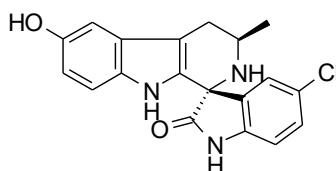


66

[0380] **(1R,3S)-5'-cloro-6-hidróxi-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona:** ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ 10,44 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,96 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,56 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,93 (m, 1H), 2,69 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,18 (d, $J = 5,3$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 353,9 (M + H) $^+$; $[\alpha]^{25}_D$: +204,0 $^\circ$.

Exemplo 83

(1S,3R)-5'-cloro-6-hidróxi-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (67)

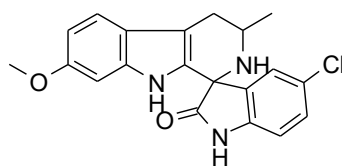


67

[0381] **(1S,3R)-5'-cloro-6-hidróxi-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona:** ^1H RMN (500MHz, DMSO- d_6): δ 10,42 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,96 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,55 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,92 (m, 1H), 2,68 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,17 (d, $J = 5,2$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 353,9 (M + H) $^+$; $[\alpha]^{25}_D$: -197,6 $^\circ$.

Exemplo 84

5'-cloro-7-metóxi-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (68)



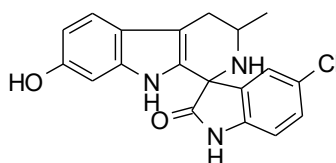
68

[0382] **5'-cloro-7-metóxi-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β -**

carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8,51 (bs, 1H), 7,46 (bs, 1H), 7,40 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J = 8,3, 2,1$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,77 (dd, $J = 8,7, 2,2$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,93 (dd, $J = 15,5, 3,9$ Hz, 1H), 2,52 (dd, $J = 15,4, 10,5$ Hz, 1H), 1,28 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H); **MS** (ESI) m/z 368,0 (M) $^+$.

Exemplo 85

5'-cloro-7-hidr3xi-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (69)

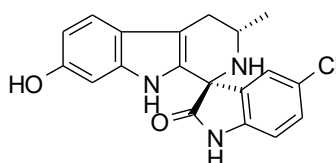


69

[0383] **5'-cloro-7-hidr3xi-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona:** ^1H RMN (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,41 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,31 (bd, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,19 (bd, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,91 (bd, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,49 (bd, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,90 (bs, 1H), 2,96 (bs, 1H), 2,70 (bd, $J = 14,2$ Hz, 1H), 2,36 (bt, $J = 9,8$ Hz, 1H), 1,17 (bs, 3H); **MS** (ESI) m/z 352,1 (M) $^+$.

Exemplo 86

(1R,3S)-5'-cloro-7-hidr3xi-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (70)



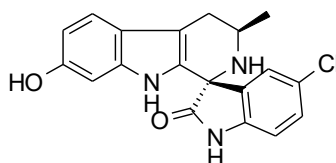
70

[0384] **(1R,3S)-5'-cloro-7-hidr3xi-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona:** ^1H RMN (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,41 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 8,0$

Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,91 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,49 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,90 (bs, 1H), 2,96 (bs, 1H), 2,70 (bd, $J = 14,4$ Hz, 1H), 2,36 (bt, $J = 12,2$ Hz, 1H), 1,18 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 352,0 (M)⁺; $[\alpha]^{25}_D$: 203,2°.

Exemplo 87

(1S,3R)-5'-cloro-7-hidróxi-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (71)

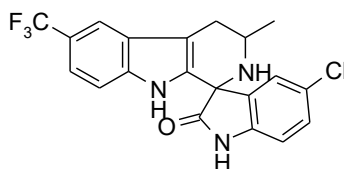


71

[0385] (1S,3R)-5'-cloro-7-hidróxi-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona: ¹H RMN (500MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,41 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,31 (bd, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,03 (bs, 1H), 6,91 (bd, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,90 (bs, 1H), 2,96 (bs, 1H), 2,70 (bd, $J = 13,2$ Hz, 1H), 2,36 (bs, 1H), 1,18 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 352,1 (M)⁺; $[\alpha]^{25}_D$: -228,1°.

Exemplo 88

5'-cloro-3-metil-6-(triflúormetil)-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (72)



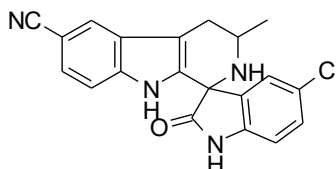
72

[0386] 5'-cloro-3-metil-6-(triflúormetil)-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,96 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,38-7,29 (m, 3H), 7,04 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,01-3,83 (m, 1H), 2,88 (dd, $J = 15,0, 3,3$ Hz, 1H), 2,44 (dd, $J = 15,3, 10,5$ Hz, 1H),

1,18 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 406,0 (M+H)⁺.

Exemplo 89

5'-cloro-3-metil-2'-oxo-1',2,2',3,4,9-hexa-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-6-carbonitrila (73)

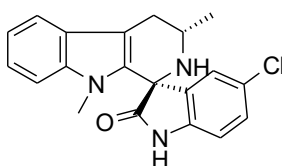


73

[0387] **5'-cloro-3-metil-2'-oxo-1',2,2',3,4,9-hexa-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-6-carbonitrila:** Composto **63** (30 mg, 0,072 mmol), CuCN (9,67 mg, 0,108 mmol) em *N*-metilpirrolidona (0,12 mL) foram refluxados durante 16 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida durante a noite e o resíduo preto foi agitado durante 30 minutos com 30% de amônia aquosa (0,2 mL), seguido por adição de clorofórmio. Um material insolúvel foi filtrado e lavado 5 vezes com clorofórmio em ebulição. As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com água e secadas com sulfato de sódio. O produto foi isolado usando cromatografia de coluna rápida com 10%-35% de EtOAc em hexano (3,0 mg, 11,5%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,11 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,92-7,83 (m, 3H), 7,05 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,98-3,85 (m, 1H), 2,85 (dd, $J = 15,5, 3,6$ Hz, 1H), 2,42 (dd, $J = 15,3, 10,5$ Hz, 1H), 1,18 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 363,0 (M+H)⁺.

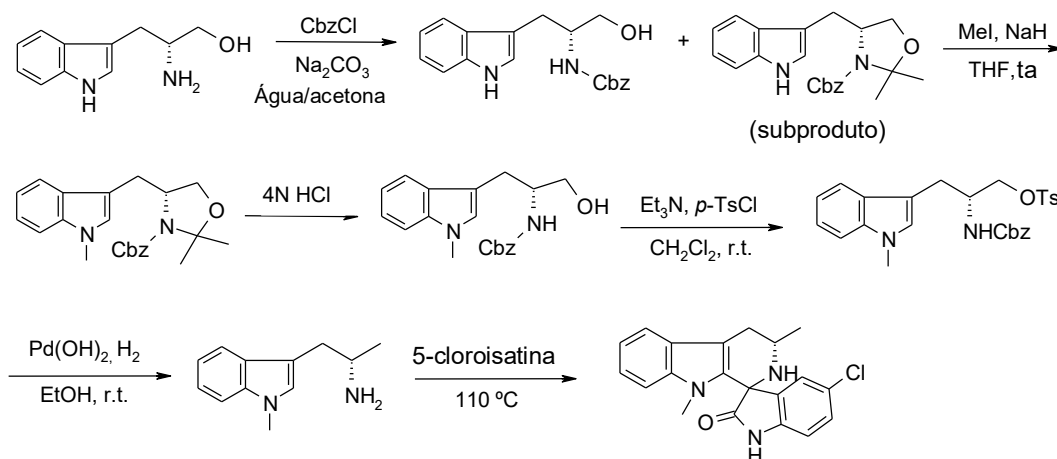
Exemplo 90

(1*R*,3*S*)-5'-cloro-3,9-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (74)



74

[0388] O seguinte esquema foi usado para preparar o composto **74**.



[0389] Esquema sintético de **74**

[0390] O material de partida de acetonida foi um subproduto obtido da proteção de Cbz de D-triptofanol. D-Triptofanol (500 mg, 2,27 mmols) foi dissolvido em uma mistura de 11,3 mL de água e 11,3 mL de acetona. Carbonato de sódio (482 mg, 3,92 mmols) foi adicionado à mistura resfriada agitada seguido por adição gota a gota de cloroformiato de benzila (0,374 mL, 2,29 mmols). O banho de resfriamento foi removido e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1,5 hora. A mistura reacional foi acidificada para pH 2 com HCl concentrado e diluída com água. A mistura aquosa foi extraída com EtOAc. Os orgânicos combinados foram então secados com sulfato de magnésio, filtrados e concentrados em vácuo. O subproduto foi isolado usando cromatografia de coluna rápida com o gradiente de 0-20% de EtOAc em hexano seguido por 20% de EtOAc em hexano.

[0391] A uma solução em agitação do subproduto de acetonida (1,5 g, 4,12 mmols) em 20,6 mL de THF seco foi adicionado hidreto de sódio (197,6 mg, 4,94 mmols) seguido por iodeto de metila (0,513 mL, 8,23 mmols). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. Na remoção de THF, o resíduo foi apreendido em

EtOAc e esta camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio saturado. A camada aquosa foi novamente lavada com mais 20 mL de EtOAc. Os orgânicos combinados foram secados com sulfato de sódio, filtrados e concentrados em vácuo. O produto foi isolado usando cromatografia de coluna rápida com 5-10% de EtOAc em hexano seguidos por 10-30% de EtOAc em hexano. (728,5 mg, 47%)

[0392] O intermediário N-metilado (700 mg, 1,85 mmol) foi dissolvido em 6,2 mL de diclorometano seco. HCl a 4N em 1,4-dioxano (4,63 mL, 18,5 mmols) foi adicionado à mistura. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. A reação foi concentrada em vácuo e o resíduo foi apreendido em diclorometano. A camada orgânica foi lavada com cloreto de sódio saturado. A camada orgânica foi secada com sulfato de sódio, filtrada e concentrada em vácuo. O produto foi isolado usando cromatografia de coluna rápida com 20% de EtOAc em hexano, seguidos por gradiente de 20-50% de EtOAc em hexano (305,7 mg, 49%).

[0393] Uma solução do intermediário desprotegido por acetonida (300 mg, 0,888 mmol) e trietilamina (0,24 mL, 1,73 mmol) em diclorometano anidro (2,5 mL) foi resfriada para 0 °C. Cloreto de p-toluenossulfonila (179 mg, 0,941 mmol) foi adicionado e a solução foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura reacional foi concentrada em vácuo. O produto foi isolado usando cromatografia de coluna rápida com 10-30% de EtOAc em hexano, para fornecer ~400 mg de produto.

[0394] O tosilato (400 mg, 0,813 mmol) foi dissolvido em 24,2 mL de etanol absoluto e 48,8 mg de catalisador de hidróxido de paládio (II) foram adicionados. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. O catalisador foi filtrado através de celite e o filtrado foi concentrado em vácuo. NaOH a 1M foi adicionado ao resíduo e a camada aquosa foi extraída duas vezes com EtOAc. Os

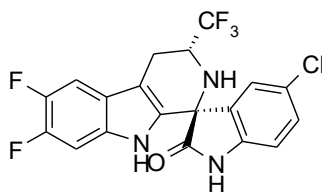
orgânicos combinados foram secados com sulfato de sódio, filtrados e concentrados em vácuo. O resíduo foi então dissolvido em NaOH a 1M e a camada aquosa foi extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas em vácuo. (132,5 mg, 87%)

[0395] **(1R,3S)-5'-cloro-3,9-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona**: A triptamina metilada (30 mg, 0,160 mmol) e 5-cloroisatina (28,9 mg, 0,160 mmol) foram dissolvidas em 0,56 mL de etanol absoluto, seguido pela adição de *p*-TsOH (3,04 mg, 0,016 mmol). A mistura reacional foi agitada durante 16 horas a 110 °C. A mistura reacional foi concentrada em vácuo. O produto foi isolado usando cromatografia de coluna rápida com 10-30% de EtOAc em hexano, seguidos por 30% de EtOAc isocrático em hexanos (50,3 mg, 89%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,68 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,13 (td, *J* = 7,2, 1,2 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,03 (td, *J* = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,82-3,64 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,82 (dd, *J* = 15,0, 3,6 Hz, 1H), 2,47 (dd, *J* = 15,0, 10,5 Hz, 1H), 1,17 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 352,0 (M+H)⁺.

[0396] Os seguintes compostos podem ser preparados usando a mesma ou análogas técnicas sintéticas e/ou substituindo por reagentes alternativos como descrito nos exemplos anteriores.

Exemplo 91

(1R,3R)-5'-cloro-6,7-diflúor-3-(triflúormetil)-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (75)



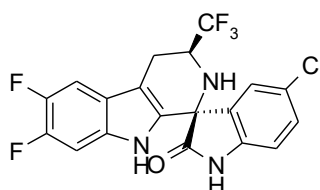
75

[0397] **(1R,3R)-5'-cloro-6,7-diflúor-3-(triflúormetil)-2,3,4,9-tetra-**

hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona: ^1H RMN (500MHz, CDCl_3): δ 8,26 (s,1H), 7,42 (s,1H), 7,33 (dd, $J = 8,4, 2,1$ Hz, 1H), 7,31-7,28(m, 1H), 7,17 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J = 10,3, 6,5$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,77-4,76 (m, 1H), 3,10 (dd, $J = 15,3, 4,4$ Hz, 1H), 2,97 (dd, $J = 15,3, 11,0$ Hz, 1H), 2,14 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 427,9 (M+H) $^+$; $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$: + 205,3 $^\circ$.

Exemplo 92

(1S,3S)-5'-cloro-6,7-diflúor-3-(triflúormetil)-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (76)

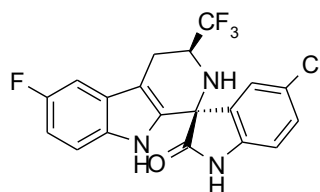


76

[0398] **(1S,3S)-5'-Cloro-6,7-diflúor-3-(triflúormetil)-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona:** ^1H RMN (500MHz, CDCl_3): δ 8,06 (s,1H), 7,40 (s,1H), 7,33 (dd, $J = 8,5, 2,0$ Hz, 1H), 7,29-7,27(m, 1H), 7,17 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J = 10,0, 6,5$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,80-4,74 (m, 1H), 3,10 (dd, $J = 15,5, 4,5$ Hz, 1H), 2,97 (dd, $J = 15,5, 11,0$ Hz, 1H), 2,14 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 427,9 (M+H) $^+$; $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$: -202,6 $^\circ$.

Exemplo 93

(1S,3S)-5'-cloro-6-flúor-3-(triflúormetil)-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (77)



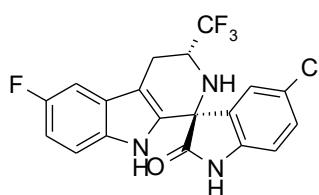
77

[0399] **(1S,3S)-5'-cloro-6-flúor-3-(triflúormetil)-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona:** ^1H RMN (500MHz,

CDCl₃): δ 9,16 (s,1H), 7,71 (s,1H), 7,26-7,20 (m, 3H), 7,18 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,02-7,00 (m, 1H), 6,88 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,74-4,73 (m, 1H), 3,13-3,09 (m, 1H), 2,98 (dd, *J* = 15,2, 11,0 Hz, 1H), 2,20 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 410,0 (M+H)⁺; [α]²⁵_D: -229,8°.

Exemplo 94

(1*R*,3*R*)-5'-cloro-6-flúor-3-(trifluórmetil)-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (78)

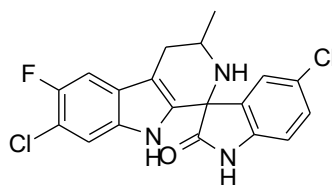


78

[0400] **(1*R*,3*R*)-5'-cloro-6-flúor-3-(trifluórmetil)-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona:** ¹H RMN (500MHz, CDCl₃): δ 9,10 (s,1H), 7,64 (s,1H), 7,23 (dd, *J* = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 9,2, 2,1 Hz, 2H), 7,03-7,01 (m, 1H), 6,88 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,74-4,73 (m, 1H), 3,11 (dd, *J* = 15,3, 4,3 Hz, 1H), 2,97 (dd, *J* = 15,2, 11,0 Hz, 1H), 2,18 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 410,0 (M+H)⁺; [α]²⁵_D: +220,8°.

Exemplo 95

5',7-dicloro-6-flúor-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (79)



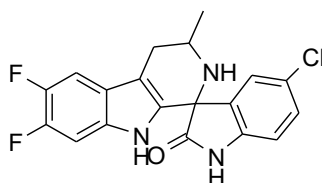
79

[0401] **5',7-dicloro-6-flúor-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona:** ¹H RMN (500MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,69 (s,1H), 10,51 (s,1H), 7,43 (m, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,26

(m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,93 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,12 (bd, $J = 5,5$ Hz, 1H), 2,77 (bd, $J = 14,2$ Hz, 1H), 2,38 (dd, $J = 14,2, 10,9$ Hz, 1H), 1,16 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 390,0 (M)⁺.

Exemplo 96

5'-cloro-6,7-diflúor-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (80)

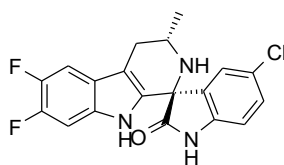


80

[0402] **5'-cloro-6,7-diflúor-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona:** ¹H RMN (500MHz, CDCl₃): δ 7,61 (bs, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,30 (dd, $J = 9,0, 3,0$ Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,18 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,88 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,21 (m, 1H), 2,91 (dd, $J = 15,0, 3,0$ Hz, 1H), 2,51 (dd, $J = 15,0, 9,0$ Hz, 1H), 1,32 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 374,0 (M+H)⁺.

Exemplo 97

(1R,3S)-5'-cloro-6,7-diflúor-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (81)



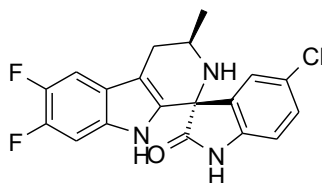
81

[0403] **(1R,3S)-5'-cloro-6,7-diflúor-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona:** ¹H RMN (500MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,66 (bs, 1H), 10,49 (bs, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,33 (dd, $J = 8,5, 2,0$ Hz, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,04 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,10 (bd, $J = 6,0$ Hz, 1H), 2,76 (dd, $J = 15,0, 3,5$ Hz, 1H), 2,38 (dd, $J = 15,5, 10,5$ Hz, 1H), 1,17 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H); MS

(ESI) m/z 374,0 (M+H)⁺; $[\alpha]^{25}_D$: +198,4°.

Exemplo 98

(1S,3R)-5'-cloro-6,7-diflúor-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (82)

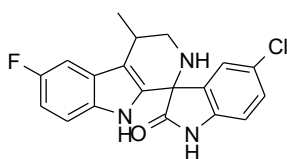


82

[0404] **(1S,3R)-5'-cloro-6,7-diflúor-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona:** ¹H RMN (500MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,66 (bs, 1H), 10,49 (bs, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,33 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,04 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,10 (bd, J = 5,5 Hz, 1H), 2,76 (dd, J = 15,0, 3,5 Hz, 1H), 2,38 (dd, J = 15,0, 10,5 Hz, 1H), 1,19 (d, J = 7,0 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 374,0 (M+H)⁺; $[\alpha]^{25}_D$: -210,7°.

Exemplo 99

5'-cloro-6-flúor-4-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (83)



83

[0405] **5'-cloro-6-flúor-4-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona:** ¹H RMN (300MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,61 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,15 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,87 (td, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 3,13 (m, 5H), 1,33 (d, J = 6,0 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 356,3 (M+H)⁺.

II. Atividade Antiparasítica de Compostos da Invenção

[0406] Os compostos da invenção são ativos contra parasitas que causam a malária, leishmaniose e doença de Chagas. Os aditivos dos compostos da invenção podem ser mostrados em testes-padrão *in vitro* e *in vivo*.

Exemplo A Ensaio *In Vitro*

Cepa da malária representativa

[0407] Os compostos da invenção e compostos-padrão são testados *in vitro* contra duas cepas-padrão de parasita: Plasmodium falciparum, NF54 (sensível a todos os fármacos conhecidos) e Plasmodium falciparum, K1 (resistentes à cloroquina e pirimetamina). Difosfato de cloroquina (Sigma C6628), artemisinina (Sigma 36159-3), artesunato (Mepha), atovaquona (GSK) e proguanil (Roche) são usados como fármacos-padrão. O teste é realizado em placas de 96 poços (placas de microtítulo de 96 poços Costar®).

[0408] Esfregaços das culturas de estoque das duas cepas são preparados e a parasitemia para cada cultura é determinada. Culturas com parasitemia menor do que 2% não são usadas.

[0409] Soluções de composto de estoque são preparadas em DMSO a 10 mg/mL. Se insolúveis em DMSO, outros solventes podem ser usados de acordo com as recomendações do fornecedor. Os estoques podem ser mantidos a 4 °C durante tipicamente 2 ou mais semanas. Para os ensaios, os compostos são também recentemente diluídos (diluição de 4x) com um meio de avaliação (RPMI 1640 (10,44 g/L) (nenhuma hipoxantina) suplementado com HEPES (5,94 g/L), NaHCO₃ (2,1 g/L), Neomicina (100 µg/mL)+ Albumax^R II (5 g/L)).

[0410] 100 µL do meio de avaliação são adicionados a cada poço da placa de microtítulo usando uma multipipeta.

[0411] Uma solução de células vermelhas infectadas compreendendo parasitemia (p) de 0,3 % e hematócrito (h) a 2,5% é preparada. Conseqüentemente, as concentrações finais de p e h no

ensaio são de 0,3 e 1,25 %, respectivamente.

[0412] Mistura-se 0,3 ml de cultura infectada com 0,47 mL de sangue e 9,23 ml de meio de avaliação para obter 10 ml de uma solução final a 0,3% de parasitemia / 2,5% de hematócrito.

[0413] 1 mL de solução de células vermelhas não infectadas (nenhum parasita, 2,5 % de hematócrito) é preparado misturando-se 50 µL de eritrócitos humanos lavados ou células vermelhas sanguíneas (50% de hematócrito; qualquer grupo sanguíneo) com 950 µL do meio de avaliação.

[0414] 100 µL do meio de avaliação contendo 4x a maior concentração de composto são adicionados aos poços na fileira B. Seis fármacos podem ser testados desta maneira em cada placa. Uma substância de referência é testada também para cada ensaio.

[0415] Diluições seriais de fármaco são preparadas com um pipeta de múltiplos canais. 100 µL são tirados dos poços da fileira B e transferidos, após suave mistura, para os poços da fileira C. Após mistura, 100 µL são transferidos dos poços da fileira C para os poços da fileira D. Isto é repetido consecutivamente pra cada fileira até a fileira H. Os 100 µL removidos dos poços da fileira H são descartados. Uma diluição serial de duas vezes de fármacos é desse modo obtida. Para os compostos que são bastante ativos, a maior concentração é apropriadamente reduzida. Os poços da fileira A servem como controles sem fármaco.

[0416] 100 µL de sangue infectado (parasitemia de 0,3 %, 2,5 % de hematócrito) são adicionados a cada poço com uma multipipeta com uma ponta amarela sobre o topo para evitar derramamento. Apenas os poços de controle (isto é, poços A9 - A12) recebem sangue não infectado de 2,5 % de hematócrito.

[0417] As placas são incubadas em uma câmara de incubação a 37 °C em uma atmosfera contendo uma mistura de gás de 93 % de N₂,

4 % de CO₂, e 3 % de O₂.

[0418] Após 48 horas, 50 µL de solução de ³H-hipoxantina (= 0,5 µCi) são adicionados a cada poço da placa. As placas são incubadas durante mais 24 horas e podem ser congeladas a seguir. Se congeladas, as placas são descongeladas durante 1,5 hora antes da coleta. A solução de ³H-hipoxantina é preparada diluindo-se um estoque de 5 mCi/5 mL ex Amersham pela metade com 50 % de EtOH e em seguida diluindo-se alíquotas de 1 mL para 1/50 com o meio de avaliação.

[0419] As placas são colhidas com uma coletora celular Betaplate® (Wallac, Zurich, Switzerland), que transfere as células vermelhas sanguíneas sobre um filtro de fibra de vidro e lava os filtros com água destilada. Os filtros secados são inseridos em uma folha delgada de plástico com 10 mL de fluido de cintilação e contados em uma registradora de cintilação líquida Betaplate® (Wallac, Zurich, Switzerland). Os resultados são registrados como contagens por minuto (cpm) por poço em cada concentração de fármaco.

[0420] Os dados são transferidos em um programa gráfico (por exemplo, EXCEL) e expressos como percentagem dos controles não tratados. O valor de 50% de concentração inibitória (IC₅₀) é avaliado por análise de regressão Logit.

[0421] Desse modo para os novos compostos exemplares 50 e 62:

[0422] NF54 (cepa *P. falciparum* sensível a CQ) IC₅₀ = **exemplo 50** a 0,9 nM, IC₅₀ = **Exemplo 62** a 3,4 nM

Exemplo B Ensaio *In Vivo*

[0423] Os compostos da invenção são testados *in vivo* contra cepas-padrão de parasita:

a) Cepa de malária representativa (*Plasmodium*)

[0424] O *Plasmodium berghei*, cepa GFP ANKA descrita em B. Franke-Fayard e outros, *Mol. Biochem. Parasitol.*, 137(1), 23-33, 2004

é usado. Esta cepa é mantida em camundongos IRMN fêmeos (20 - 22 g). Os camundongos são mantidos em gaiolas Standard Macrolon tipo II sob condições-padrão a 22 °C e 60 - 70 % de umidade relativa, em uma dieta de péletes (PAB45 – NAFAG 9009, Provimi Kliba AG, CH-4303 Kaiseraugst, Suíça) e água *ad libitum*. Cloroquina (Sigma C6628) e artemisinina (Sigma 36, 159-3) são usadas como os fármacos-padrão.

[0425] Soluções de composto de estoque são preparadas em 100% de DMSO (suspensos) ou uma solução consistindo em 70% de Tween-80 ($d = 1,08 \text{ g/mL}$) e 30% de etanol ($d = 0,81 \text{ g/mL}$), seguido por uma diluição de 10 vezes em H₂O.

[0426] No dia 0, sangue heparinizado (contendo 50 μL de 200 $\mu\text{g/mL}$ Heparina) é tirado de um camundongo doador com aproximadamente 30% de parasitemia e diluído em salina fisiológica para 10⁸ eritrócitos parasitados por mL. Desta suspensão, 0,2 mL é injetado intravenosamente (i.v.) em grupos experimentais de três camundongos, e um grupo de controle de cinco camundongos. Quatro horas pós-infecção, os grupos experimentais são tratados com uma única dose pela rotina intraperitoneal (i.p.). Outras rotinas de aplicação são possíveis.

[0427] Nos dias 1, 2 e 3 (24, 48 e 72 horas após a infecção), os grupos experimentais são tratados com uma única dose diária por dosagem oral (p.o). Outras rotinas de aplicação são possíveis. A dosagem é determinada por um teste de toxicidade preliminar. Uma dosagem típica de 50 mg/kg/dia pode ser usada para um composto da invenção. A concentração de fármaco é ajustada de modo que 0,1 mL / 10 g seja injetado.

[0428] No dia 4, 24 horas após o último tratamento com fármaco, 1 μL de sangue do rabo é tirado e dissolvido em 1 mL de tampão de PBS. Parasitemia é determinada com a FACScan (Becton Dickinson)

contando-se 100.000 células vermelhas sanguíneas. A diferença entre o valor médio do grupo de controle e aqueles dos grupos experimentais é calculada e expressa como a percentagem relativa ao grupo de controle (= atividade). Para parasitemias menos do que 0,1%, a presença de parasitas na barreira FACS é checada visualmente (Fluorescência $>10^2$ é considerada como positiva). A sobrevivência dos animais é monitorada durante até 30 dias. Os camundongos sobreviventes durante 30 dias são checados quanto à parasitemia e subseqüentemente eutanizados. Um composto é considerado curativo se o animal sobreviver até o dia 30 após a infecção sem nenhum parasita detectável.

[0429] Os resultados obtidos são expressos como 1) uma redução de parasitemia no dia 4 em % quando comparados ao grupo de controle não tratado, e 2) sobrevivência média comparada ao grupo de controle não tratado.

[0430] Desse modo, para os novos compostos (exemplos 50 e 62):

[0431] ED50 em modelo de camundongo *P. berghei* (mg/kg) 1,2 (exemplo 50), 1,5 (exemplo 62).

APLICABILIDADE INDUSTRIAL

[0432] Os compostos da invenção têm propriedades farmacêuticas úteis. Em particular, os compostos são úteis no tratamento e prevenção de infecções tais como aquelas causadas pelos parasitas de

a) *Plasmodium*, por exemplo, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, e *Plasmodium ovale*,

b) Gênero *Leishmania* tal como, por exemplo, *Leishmania donovani*, e

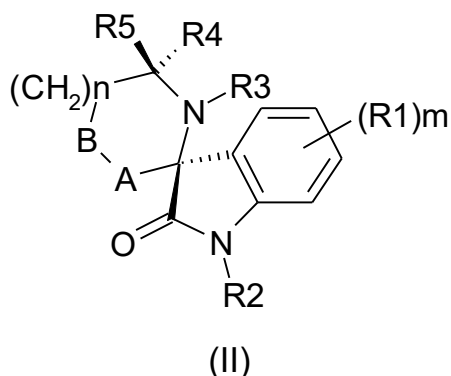
c) *Trypanossoma*, por exemplo, *Trypanosoma cruzi*, e doença de Chagas

[0433] Entende-se que os exemplos e modalidades descritos aqui

são para os propósitos ilustrativos apenas e que várias modificações ou alterações à luz dos mesmos serão sugeridas às pessoas versadas na técnica e devem ser incluídas no espírito e competência deste pedido e escopo das reivindicações anexas.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula (II), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



na qual

m é 1 ou 2;

R1 é H, halogênio, C₁₋₇ alquila, C₁₋₇ haloalquila, C₁₋₇ alcóxi, amina ou C₆₋₁₈ arila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes;

R2 é H, C₁₋₇ alquila, C₆₋₁₈ aril C₁₋₇ alquila ou C₁₋₇ alcoxicarbonila;

R3 é H ou C₁₋₇ alquila;

R4 é H, C₁₋₇ alquila, hidroxialquila, -COOD, sendo que D é um grupo C₁₋₇ alquila, ou

R3 e R4 formam parte de um anel C₅₋₁₈ heterociclo;

R5 é H ou C₁₋₇ alquila;

n é 1, 2 ou 3; e

A e B são fundidos a, e fazem parte de, um indol não substituído ou substituído.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R1 é Cl.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que m é 1 e R1 é Cl, na posição 6 do espiro oxindol.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 3, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

n é 1,

R3 é H, e

um de R4 e R5 é metila.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado dentre:

5'-Cloro-3-metil-3,4,5,10-tetrahidro-2H-espiro[azepino[3,4-b]indol-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; 5'-Flúor-3-metil-3,4,5,10-tetrahidro-2H-espiro[azepino[3,4-b]indol-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; 5'-Cloro-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; 5'-Cloro-3-metil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; 5'-Bromo-3,4,5,10-tetrahidro-2H-espiro[azepino[3,4-b]indol-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; 5'-Cloro-2,3,4,5,6,11-hexahidroespiro[azocino[3,4-b]indol-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; 1'-Benzil-5'-cloro-3,4,5,10-tetrahidro-2H-espiro[azepino[3,4-b]indol-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; (1S,3S)-5'-Cloro-3-(hidróximetil)-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; 5'-bromo-3-metil-2'-oxo-4,5-dihidro-2H-espiro[azepino[3,4-b]indol-1,3'-indol]-1',10(2'H,3H)-(dicarboxilato) de di-terc-butila; 5'-bromo-3-metil-2'-oxo-3,4,5,10-tetrahidro-2H-espiro[azepino[3,4-b]indol-1,3'-indol]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butila; (1S,3S)-5'-bromo-2'-oxo-1',2,2',3,4,9-hexahidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-3-carboxilato de metila; (1S,3S)-5'-bromo-2'-oxo-1',2,2',3,4,9-hexahidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-3-carboxilato de etila; (1S,3R)-5'-cloro-2'-oxo-1',2,2',3,4,9-hexahidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-3-carboxilato de metila; (1S,3R)-5'-cloro-2'-oxo-1',2,2',3,4,9-hexahidroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-3-carboxilato de etila; (1S,3R)-5'-Cloro-3-(hidróximetil)-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β-carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; 5'-Bromo-1',3-dimetil-3,4,5,10-tetrahidro-2H-espiro[azepino[3,4-

b]indol-1-,3'-indol]-2'-ona; (4S,6S)-5'-cloro-6-(hidróximetil)-3,5,6,7-tetrahydroespiro[imidazo[4,5-c]piridina-4,3'-indol]-2'(1'H)-ona; 5'-bromo-3-metil-2'-oxo-1',2,2',3,4,5-hexahidro-10H-espiro[azepino[3,4-b]indol-1,3'-indol]-10-carboxilato de terc-butila; 5'-Bromo-1',3,10-trimetil-3,4,5,10-tetrahidro-2H-espiro[azepino[3,4-b]indol-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; 5'-Bromo-10-[(3-bromofenil)carbonil]3-metil-3,4,5,10-tetrahidro-2H-espiro-[azepino-[3,4-b]indol-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; 5'-Bromo-3-metil-10-[[4-(triflúormetóxi)fenil]sulfonil]-3,4,5,10-tetrahidro-2H-espiro[azepino[3,4-b]indol-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; 5'-Bromo-10-[(4-metóxi)fenil]carbonil]-3-metil-3,4,5,10-tetrahidro-2H-espiro[azepino-[3,4-b]indol-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; (1R,3S)-9-(3-aminopropil)-5'-cloro-3-metil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; N-{3-[(1R,3S)-5'-cloro-3-metil-2'-oxo-1',2',3,4-tetrahydroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-9(2H)-il]propil}acetamida; (3S,11a'S)-5-Cloro-3',3'-dimetil-1',6',11',11a'-tetrahydroespiro[indol-3-,5'-[1,3]oxazolo-[3',4':1,6]pirido[3,4-b]indol]-2(1H)-ona; 3-Metil-5'-fenil-3,4,5,10-tetrahidro-2H-espiro[azepino[3,4-b]indol-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; 3-Metil-5'-[4-(triflúormetil)fenil]-3,4,5,10-tetrahidro-2H-espiro[azepino[3,4-b]indol-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; 3-Metil-5'-(4-phenoxyfenil)-3,4,5,10-tetrahidro-2H-espiro[azepino[3,4-b]indol-1,3'indol]-2'(1'H)-ona; 5'-Cloro-6-metóxi-3,3-dimetil-2,3,4-tetrahydroespiro[β -carbolina-1,- 3'-indol]-2'(1'H)-ona; 5'-Cloro-3,3-dimetil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; (1R,3S)-5'-Cloro-3-metil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; (1S,3R)-5'-Cloro-3-metil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; (1R,3S)-5',7-Dicloro-6-flúor-3-metil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; (1S,3R)-5',7-Dicloro-6-flúor-3-metil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; 3-metil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; 6'-Cloro-3-metil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; 5'-terc-Butil-

3-metil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β -carbolina-1,3'-indol-2'(1'H)-ona; 6',7'-Dicloro-3-metil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β -carbolina-1,3'-indol-2'(1'H)-ona; 3-Metil-7'-(trifluórmetil)-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; 7'-Cloro-3-metil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'-(1'H)-ona; 5'-Cloro-2,3-dimetil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; 5'-Cloro-3,4,5,10-tetrahydro-2H-espiro[azepino[3,4-b]indol-1,3'-indol]-2'-(1'H)-ona; (1R,3S)-5'-Bromo-3-metil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; (1R,3S)-5'-Cloro-3-metil-3,4,5,10-tetrahydro-2H-espiro[azepino[3,4-b]indol-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; (1S,3R)-5'-Cloro-3-metil-3,4,5,10-tetrahydro-2H-espiro[azepino[3,4-b]indol-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; (1R,3S)-5',6-Dicloro-3-metil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; (1S,3R)-5',6-Dicloro-3-metil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; (1R,3S)-5'-Cloro-6-flúor-3-metil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; (1S,3R)-5'-Cloro-6-flúor-3-metil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; 5'-Cloro-3-propil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'-(1'H)-ona; (1S,3R)-5'-Cloro-3-(trifluórmetil)-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]2'(1'H)-ona; (1R,3R)-5'-Cloro-3-(trifluórmetil)-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; (1R,3S)-5'-Cloro-3-(trifluórmetil)-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; (1S,3S)-5'-Cloro-3-(trifluórmetil)-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; 5'-Cloro-6-flúor-3-metil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; 5,5'-Dicloro-3-metil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; 5',7-Dicloro-3-metil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; 5',8-Dicloro-3-metil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; 5'-Cloro-3,6-dimetil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; 6-Bromo-5'-cloro-3-metil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; 5'-

Cloro-6-metóxi-3-metil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; 5'-Cloro-6-hidróxi-3-metil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; (1R,3S)-5'-Cloro-6-hidróxi-3-metil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; (1S,3R)-5'-Cloro-6-hidróxi-3-metil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; 5'-Cloro-7-metóxi-3-metil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; 5'-Cloro-7-hidróxi-3-metil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; (1R,3S)-5'-Cloro-7-hidróxi-3-metil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; (1S,3R)-5'-Cloro-7-hidróxi-3-metil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; 5'-Cloro-3-metil-6-(triflúormetil)-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; 5'-Cloro-3-metil-2'-oxo-1',2,2',3,4,9-hexahidroespiro[β -carbolina-1,-3'-indol]-6-carbonitrila; (1R,3S)-5'-Cloro-3,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; (1R,3R)-5'-Cloro-6,7-diflúor-3-(triflúormetil)-2,3,4,9-tetrahydroespiro-[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; (1S,3S)-5'-Cloro-6,7-diflúor-3-(triflúormetil)-2,3,4,9-tetrahydroespiro-[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; (1S,3S)-5'-Cloro-6-flúor-3-(triflúormetil)-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; (1R,3R)-5'-Cloro-6-flúor-3-(triflúormetil)-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; 5',7-Dicloro-6-flúor-3-metil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; 5'-Cloro-6,7-diflúor-3-metil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; (1R,3S)-5'-Cloro-6,7-diflúor-3-metil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; (1S,3R)-5'-Cloro-6,7-diflúor-3-metil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona; e 5'-Cloro-6-flúor-4-metil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β -carbolina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

ou um sal farmacêuticamente aceitável dos mesmos.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1,

caracterizado pelo fato de que é um sal farmacologicamente aceitável de (1*R*,3*S*)-5',7-dicloro-6-flúor-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol-2'(1'*H*)-ona.

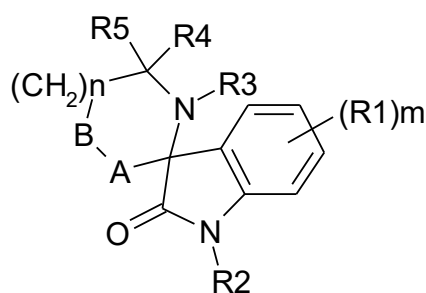
7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é (1*R*,3*S*)-5',7-dicloro-6-flúor-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro [β -carbolina-1,3'-indol-2'(1'*H*)-ona.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é um sal farmacologicamente aceitável de (1*R*,3*S*)-5'-cloro-6-flúor-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol-2'(1'*H*)-ona.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é (1*R*,3*S*)-5'-cloro-6-flúor-3-metil-2,3,4,9-tetra-hidroespiro[β -carbolina-1,3'-indol-2'(1'*H*)-ona.

10. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em combinação com um excipiente, diluente ou veículo farmacologicamente aceitável.

11. Uso de um composto de Fórmula (III), ou de um sal farmacologicamente aceitável do mesmo,



(III)

na qual

m é 1 ou 2;

R1 é H, halogênio, C₁₋₇ alquila, C₁₋₇ haloalquila, C₁₋₇ alcóxi, amina ou C₆₋₁₈ arila opcionalmente substituída com um ou mais

substituintes;

R2 é H, C₁₋₇ alquila, C₁₋₇ aril C₁₋₇ alquila ou C₁₋₇ alcóxicarbonila;

R3 é H ou C₁₋₇ alquila;

R4 é H, C₁₋₇ alquila, C₁₋₇ hidroxialquila, -COOD, sendo que D é um grupo C₁₋₇ alquila, ou

R3 e R4 formam parte de um anel C₅₋₁₈ heterociclo;

R5 é H ou C₁₋₇ alquila;

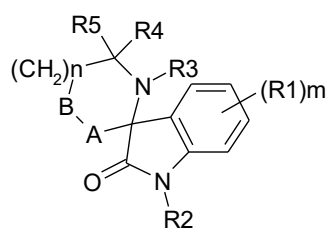
n é 1, 2 ou 3; e

A e B são fundidos a, e fazem parte de, um indol não substituído ou substituído,

o referido uso sendo caracterizado pelo fato de que é para fabricação de um medicamento para tratamento e/ou prevenção de uma infecção parasítica.

12. Uso, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que a infecção parasítica é malária.

13. Composto de Fórmula (III), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para uso no tratamento e/ou prevenção de uma doença causada por uma infecção por uma parasita:



(III)

na qual

m é 1 ou 2;

R1 é H, halogênio, C₁₋₇ alquila, C₁₋₇ haloalquila, C₁₋₇ alcóxi, amina ou C₆₋₁₈ arila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes;

R2 é H, C₁₋₇ alquila, C₁₋₇ aril C₁₋₇ alquila ou C₁₋₇ alcóxicarbonila;

R3 é H ou C₁₋₇ alquila;

R4 é H, C₁₋₇ alquila, C₁₋₇ hidroxialquila, -COOD, sendo que D é um grupo C₁₋₇ alquila, ou

R3 e R4 formam parte de um anel C₅₋₁₈ heterociclo;

R5 é H ou C₁₋₇ alquila;

n é 1, 2 ou 3; e

A e B são fundidos a, e fazem parte de, um indol não substituído ou substituído.

14. Composto, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que a infecção causada por uma parasita é malária.

15. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que é para uso como um medicamento.

16. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que é para uso no tratamento e/ou prevenção de uma doença causada por uma infecção por uma parasita.

17. Composto, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que a doença é malária.