



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

(11) PI 0907122-9 B1



(22) Data do Depósito: 09/01/2009

(45) Data de Concessão: 16/04/2019

(54) Título: COMPOSTOS DE PIRIDOINDÓIS (1-AZINONA) SUBSTITUÍDOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO OS REFERIDOS COMPOSTOS, E USOS DOS MESMOS

(51) Int.Cl.: C07D 471/04; C07D 521/00; A61K 31/437; A61P 25/22; A61P 25/24.

(30) Prioridade Unionista: 11/01/2008 US 61/020,530; 29/04/2008 US 61/048,677.

(73) Titular(es): ALBANY MOLECULAR RESEARCH, INC..

(72) Inventor(es): PETER GUZZO; MATTHEW DAVID SURMAN; ALAN JOHN HENDERSON; MAY XIAOWU JIANG; MARK HADDEN; JAMES GRABOWSKI.

(86) Pedido PCT: PCT US2009030646 de 09/01/2009

(87) Publicação PCT: WO 2009/089482 de 16/07/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 07/07/2010

(57) Resumo: COMPOSTOS DE PIRIDOINDÓIS (1-AZINONA) SUBSTITUÍDOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO OS REFERIDOS COMPOSTOS, E USOS DOS MESMOS A presente invenção refere-se à piridoindóis substituídos para a incorporação em composições farmacêuticas empregadas no tratamento de várias doenças correspondem à fórmula (I) caracterizado pelo fato de que R1 é H ou alquila opcionalmente substituída; R2, R3, R4 são cada independentemente selecionados de H, -O-alquila, -S-alquila, alquila, halo, -CF3, e -CN; G é -CR12R13-NR5 - ou -NR5-CR12R13; R5 é H, alquila opcionalmente substituída, heterociclo opcionalmente substituído, -C(=O)-R6, -C(=O)-O-R7, ou -C(=O)-NR19R20; R6 e R7 são cada alquila opcionalmente substituída ou heterociclo opcionalmente substituído; R8, R9, R10, R11, R12, R13, R19 e R20 são cada independentemente selecionados de H ou alquila opcionalmente substituída; R14 e R15 são cada independentemente H ou halogênio; L é -CH2-O-, -CH2CH2-, CH=CH- ou uma ligação; e 8 é arila ou heteroarila ou cicloalquila; com a condição de que, quando L for uma ligação direta, 8 não pode ser heteroarila não substituída ou heteroarila monossubstituída por flúor.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSTOS DE PIRIDOINDÓIS (1-AZINONA) SUBSTITUÍDOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO OS REFERIDOS COMPOSTOS, E USOS DOS MESMOS".**

5 REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

Este pedido reivindica o benefício de prioridade do pedido de patente U.S provisório série 61/020.530, depositado em 11 de Janeiro de 2008, e o pedido U.S provisório série 61/048.677 depositado em 29 de Abril de 2008, ambas as divulgações são incorporadas aqui para referência.

10 CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se aos piridoindóis substituídos antagonistas seletivos do receptor de hormônio concentrador de melanina (MCH₁) humano que são úteis no tratamento da obesidade, às composições farmacêuticas que compreendem esses compostos e aos métodos para o tratamento da

15 obesidade, da ansiedade, da depressão e de distúrbios psiquiátricos em mamífero.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A obesidade e as várias comorbidades associadas à obesidade como a diabetes, dislipidemia, doença coronariana e certos tipos de câncer constituem a principal preocupação da saúde pública. As terapias

20 farmacêuticas disponíveis atualmente para o tratamento da obesidade possuem eficácia limitada e efeitos colaterais que restringem o seu uso. Por essa razão, há uma significativa necessidade médica no que concerne a melhora da farmacoterapia para o tratamento da obesidade.

O hormônio concentrador de melanina (MCH) foi identificado como

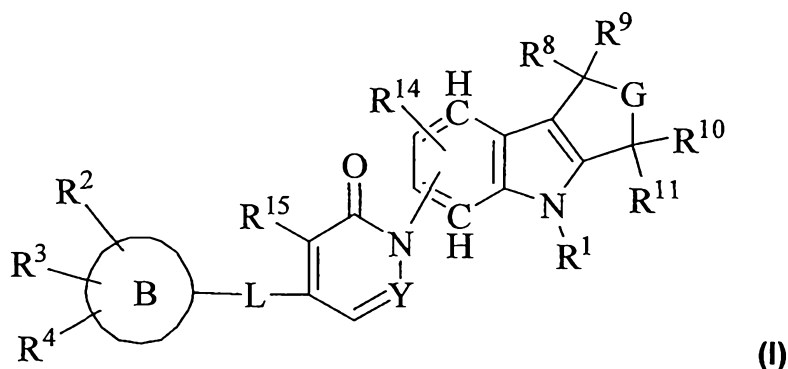
25 um peptídeo orexígeno que exerce um efeito sobre a ingestão alimentar e a regulação do peso corporal. O MCH é um neuropeptídeo cíclico de 19 aminoácidos expressos na zona incerta e no hipotálamo lateral em resposta a restrição energética e a deficiência de leptina. O MCH é conhecido por estimular a alimentação quando injetado no ventrículo lateral de ratos e o

30 mRNA de MCH é regulado de maneira ascendente no hipotálamo de camundongos geneticamente obesos (ob/ob) e nos animais de controle em jejum e ob/ob. Além disso, os animais tratados com MCH mostram elevação nos níveis de glicose, insulina e leptina simulando a síndrome metabólica huma-

na (Gomori, A. *Chronic infusion of MCH causes obesity in mice Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 284, E583, 2002). Os camundongos com carência de MCH são hipofágicos e perdem peso com o aumento da taxa metabólica, enquanto os animais que superexpressam MCH ganham peso em excesso tanto na dieta padrão quanto na rica em gordura. O MCH também é apontado como uma substância que possui efeitos sobre outras funções do sistema nervoso (Rocks, L. L. *Biological Examination of Melanin Concentrating Hormone 1: Multi-tasking from the hypothalamus Drug News Perspect* 19(5), 273, 2006). Um receptor acoplado a proteína G (GPCR) orfão foi recentemente identificado como um receptor de MCH. O rompimento da ligação entre o MCH e o receptor de MCH, ou seja, o antagonismo ao MCH pode assim ser usado para contrapor os efeitos do MCH (McBriar, M. D. *Recent advances in the discovery of melanin-concentrating hormone receptor antagonists Curr. Opin. Drug Disc. & Dev.* 9(4), 496, 2006).

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

De acordo com a presente invenção, um composto de fórmula (I) é provido



em que

R^1 , é H ou um alquila opcionalmente substituída;

R^2 , R^3 , R^4 são cada um independentemente selecionados dentre H, -O-alquila, -S-alquila, alquila, halo, -CF₃, e -CN;

G é -CR¹²R¹³-NR⁵- ou -NR⁵-CR¹²R¹³;

R^5 é H, alquila opcionalmente substituída, heterociclo opcionalmente substituído, -C(=O)-R⁶, -C(=O)-O-R⁷, ou -C(=O)-NR¹⁹R²⁰;

R^6 e R^7 são cada um alquila opcionalmente substituída ou hete-

rociclo opcionalmente substituído;

R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{19} e R^{20} são cada um independentemente selecionados de H ou alquila opcionalmente substituída;

R^{14} e R^{15} são cada um independentemente H ou halogênio;

5 Y é CH ou N;

L é $-CH_2-O-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$ ou uma ligação; e

B é arila ou heteroarila ou cicloalquila;

com a condição de que, quando L for uma ligação direta, B não pode ser heteroarila não substituída ou heteroarila monossustituída por flúor.

10 DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

De acordo com a presente invenção, os compostos representados pela fórmula (I) acima podem ser derivados substituídos, ambos, de tetra-hidro- β -carbolina, em que G é $-CR^{12}R^{13}-NR^5-$, ou de tetra-hidro- γ -carbolina, em que G é $-NR^5-CR^{12}R^{13}-$. Em algumas modalidades da
15 invenção, G é $-CH_2-NR^5-$, em outras modalidades, G é $-NR^5-CH_2-$. De acordo com algumas modalidades da invenção, R^1 é H.

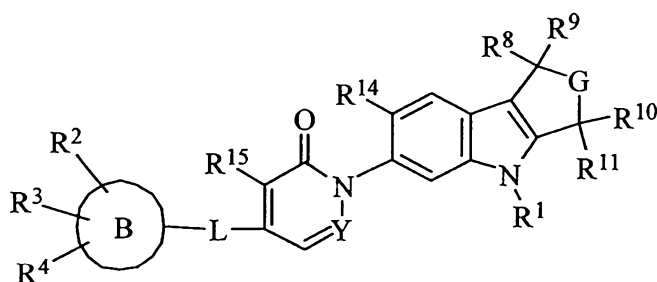
De acordo com outras modalidades da invenção, R^1 é alquila, por exemplo, metila ou etila.

De acordo com algumas modalidades da invenção, R^5 é H. Em
20 outras modalidades, R^5 é alquila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^5 é selecionado a partir de metila, etila, 2-propila, 2-hidroxietila, 2,2,2-trifluoretila, 3,3,3-trifluorpropila, 2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etila, 2-(pirrolidin-1-il)etila e (S)-pirrolidin-2-ilmetila. Em outras modalidades, R^5 é heterociclo opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, R^5 é
25 selecionado de piperidin-4-il e 1-metilpiperidin-4-il. Em outras modalidades, R^5 é $-C(=O)-R^6$. Em outras modalidades, R^5 é $-C(=O)-O-R^7$.

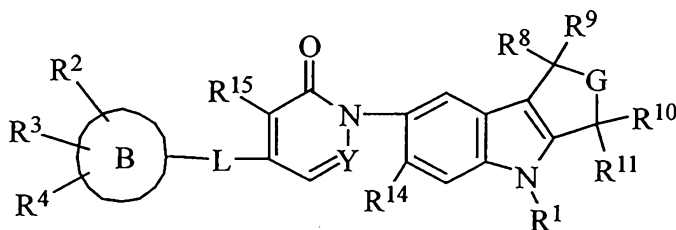
Em algumas modalidades, R^6 e R^7 são cada um alquila opcionalmente substituída, por exemplo, metila, 2-propila, 2-(pirrolidin-1-il)etila, pirrolidin-1-ilmetila e dimetilaminometila. Em algumas modalidades, R^6
30 é heterociclo opcionalmente substituído, por exemplo, pirrolidin-3-ila, (R)-pirrolidin-2-ila, (S)-pirrolidin-2-ila, 1-metilpirrolidin-3-ila, (R)-1-metilpirrolidin-2-ila e (S)-1-metilpirrolidino-2-ila.

De acordo com algumas modalidades da invenção, o composto

possui a estrutura



De acordo com outras modalidades da invenção, o composto possui a estrutura



- De acordo com algumas modalidades da invenção, L é uma ligação. De acordo com outras modalidades da invenção, L é $-\text{CH}_2\text{-O}-$. De acordo com algumas modalidades da invenção, L é $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$. De acordo com outras modalidades da invenção, L é $-\text{CH}=\text{CH}-$.

- De acordo com algumas modalidades da invenção, B é arila, por exemplo, fenila. De acordo com outras modalidades da invenção, B é heteroarila, por exemplo, piridinila. Em algumas modalidades, B é piridin-2-ila ou piridin-3-ila. Em outras modalidades, B é piridazinila, por exemplo, piridazin-3-ila. Em algumas outras modalidades, B é pirimidinila, por exemplo, pirimidin-5-ila ou pirimidin-2-ila. De acordo com outras modalidades da invenção, B é cicloalquila, por exemplo, ciclo-hexila.

- De acordo com algumas modalidades da invenção, R^2 , R^3 e R^4 são cada um H. De acordo com outras modalidades da invenção, dois dos R^2 , R^3 e R^4 são H, e os outros de R^2 , R^3 e R^4 são selecionados a partir de trifluormetila, cloro, flúor, metila, metóxi e metanotio.

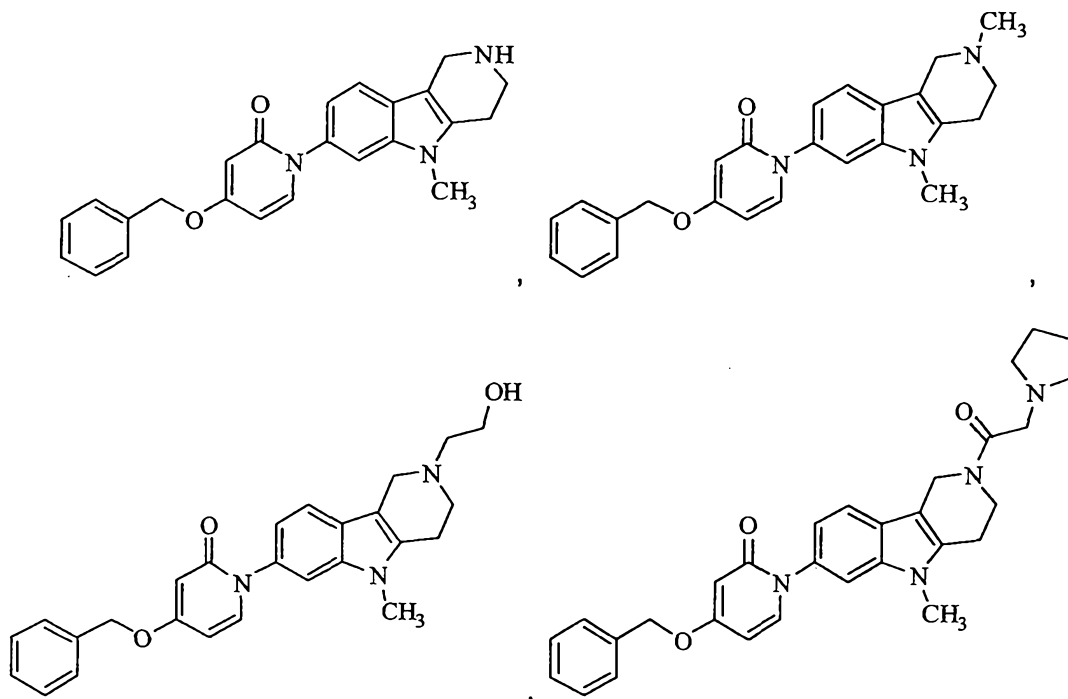
- De acordo com outras modalidades da invenção, um dos R^2 , R^3 e R^4 é H, outro dos R^2 , R^3 e R^4 é Cl, e o terceiro de R^2 , R^3 e R^4 é F, Cl ou metóxi. De acordo com outras modalidades da invenção, um dos R^2 , R^3 e R^4 é H, outro dos R^2 , R^3 e R^4 é F, e o terceiro de R^2 , R^3 e R^4 é metóxi. De acor-

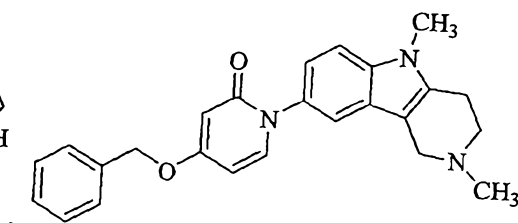
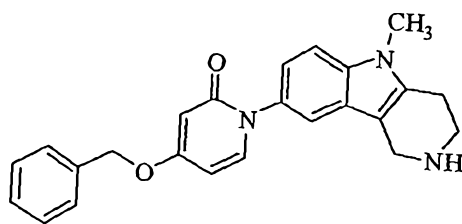
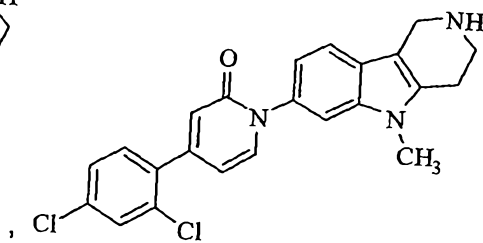
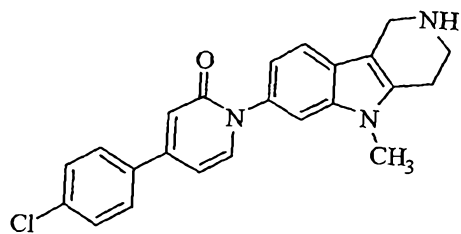
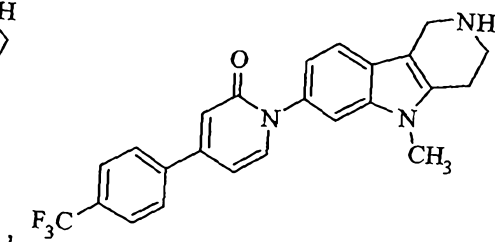
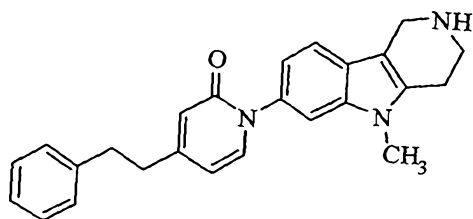
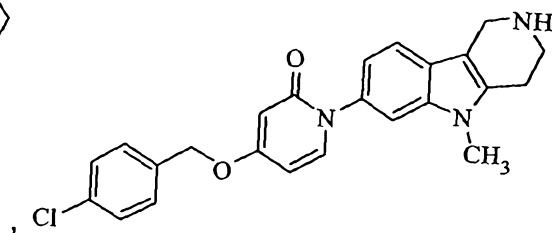
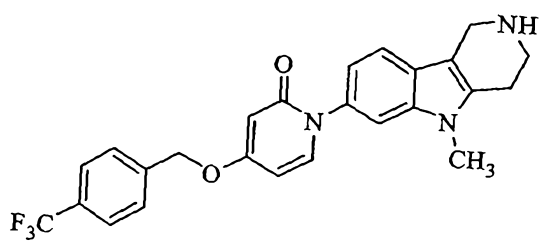
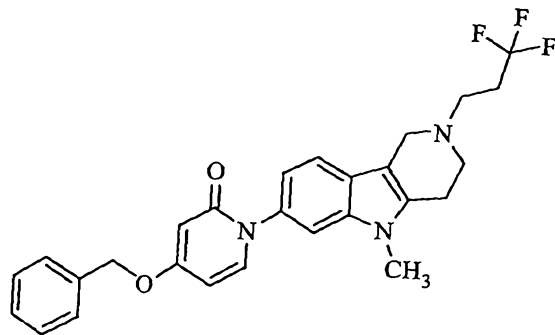
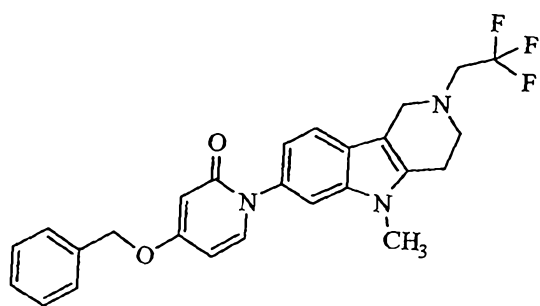
do com outras modalidades da invenção, um dos R^2 , R^3 e R^4 é H, outro dos R^2 , R^3 e R^4 é metóxi e o terceiro de R^2 , R^3 e R^4 é metila.

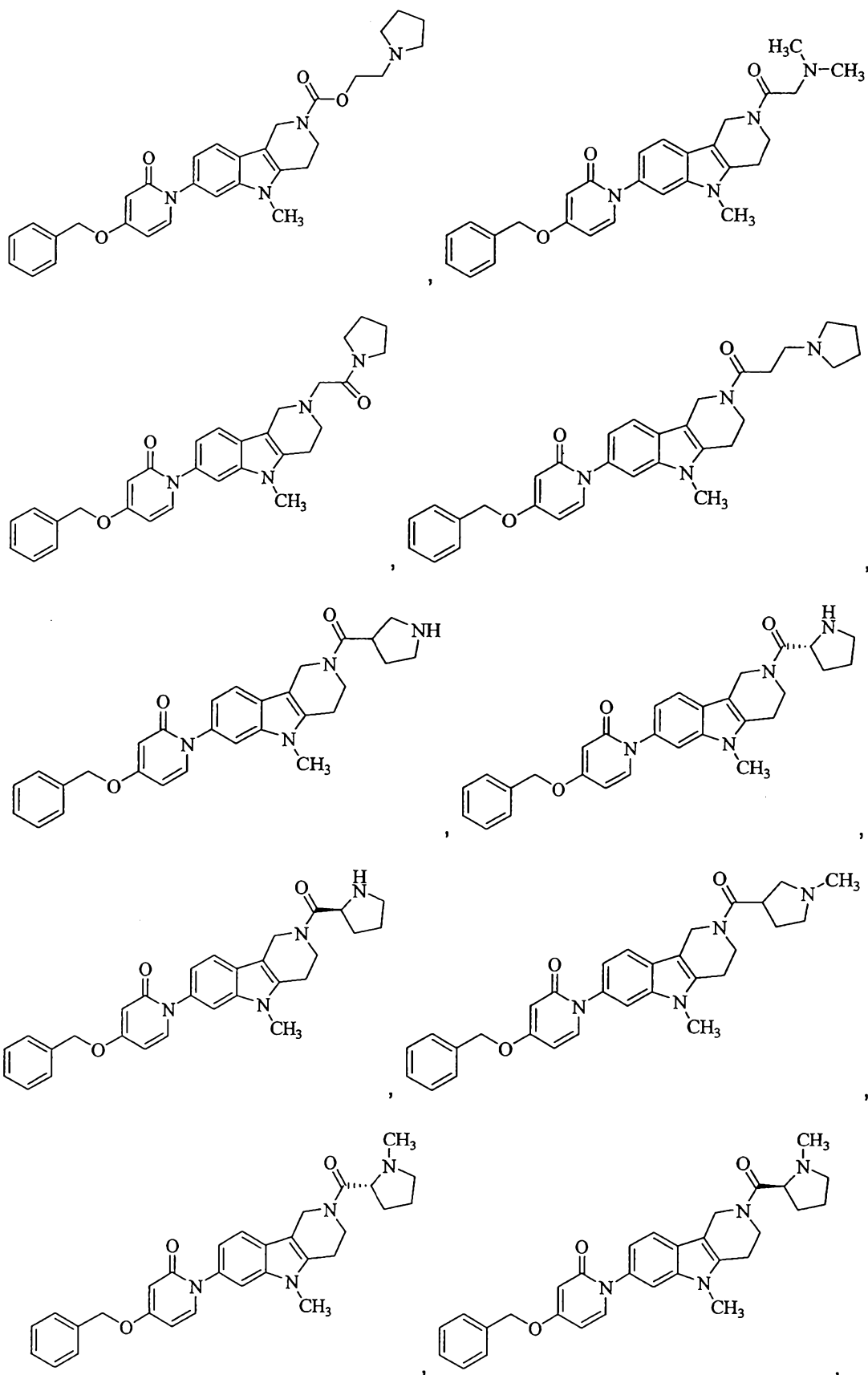
De acordo com algumas modalidades da invenção, B, juntamente com R^2 , R^3 e R^4 , é selecionado de fenila, 4-trifluormetilfenila, 4-clorofenila, 2,4-diclorofenila, 4-fluorofenila, 4-cloro-2-fluorofenila, 2-flúor-4-metoxifenila, 5-cloropiridin-2-ila, 5-(trifluormetil)piridin-2-ila, 5-fluoropiridin-2-ila, 6-(trifluormetil)piridazin-3-ila, 6-metilpiridazin-3-ila, 4-flúor-2-metoxifenila, 6-(trifluormetil)piridin-3-ila, 2-(trifluormetil)pirimidin-5-ila, 5-(trifluormetil) pirimidin-2-ila, 5-metilpiridin-2-ila, 6-metilpiridin-3-ila, ciclo-hexila, 4-cloro-2-metoxifenila, pirimidin-2-ila, imidazo[1,2-a]piridin-6-ila, imidazo[1,2-a]piridin-2-ila, 4-metoxifenila, 4-metanotiofenila e 4-metóxi-2-metilfenila.

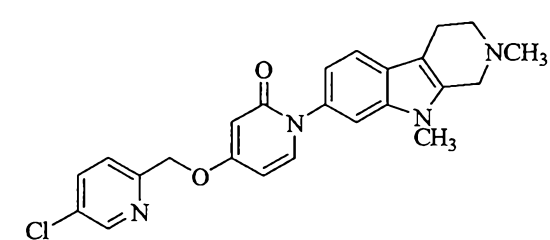
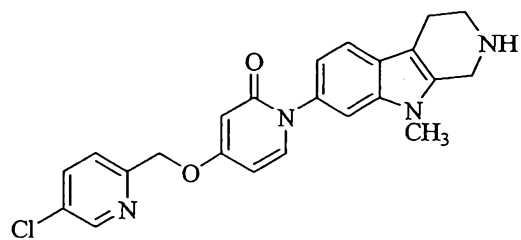
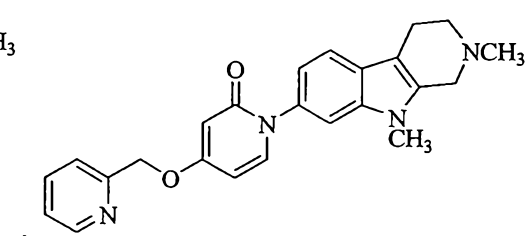
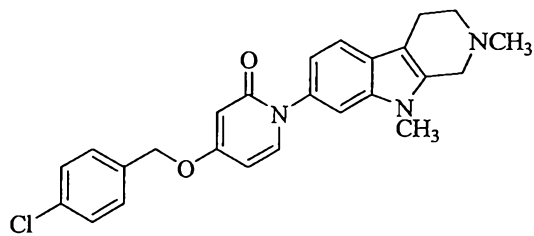
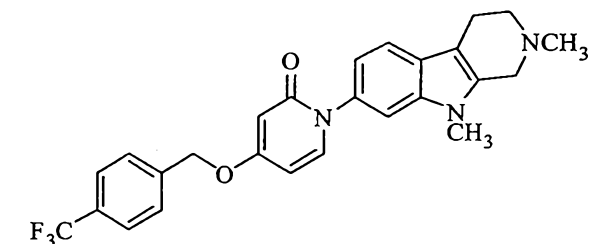
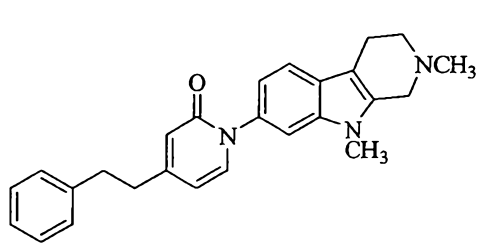
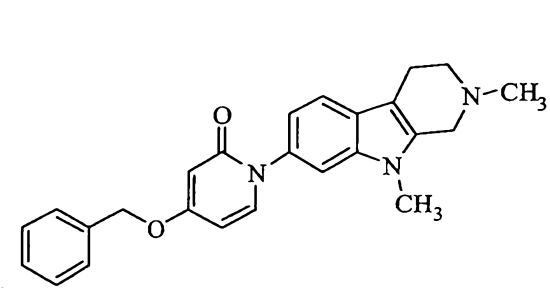
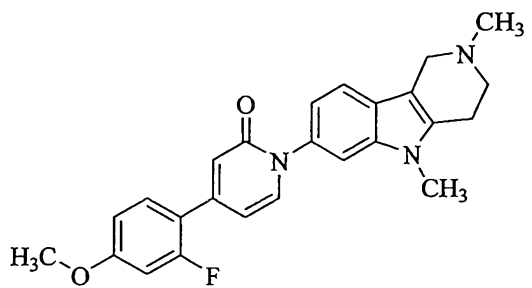
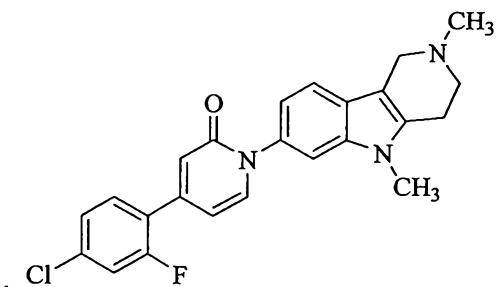
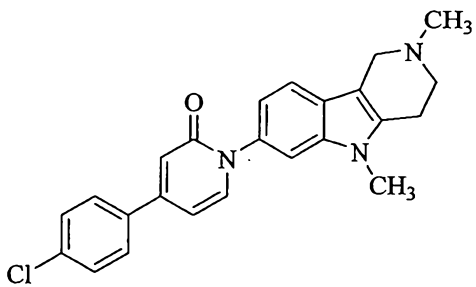
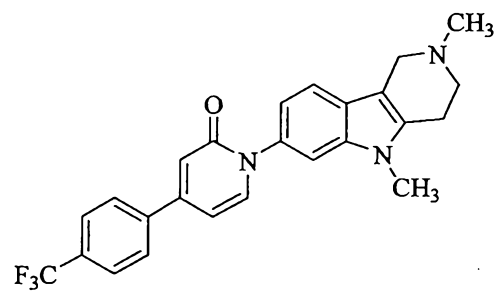
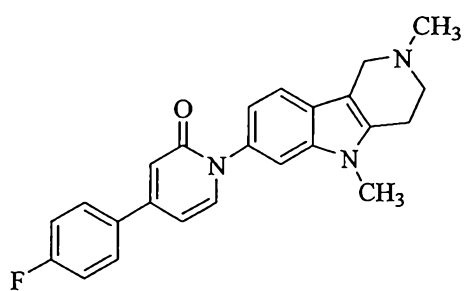
De acordo com algumas modalidades da invenção, pelo menos um dos R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{19} e R^{20} é H. Em outras modalidades, pelo menos um dos R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{19} e R^{20} é alquila opcionalmente substituída, por exemplo, metila, etila, ou hidroximetila.

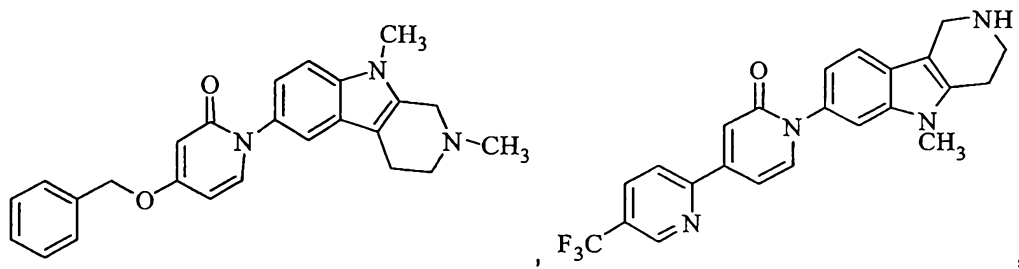
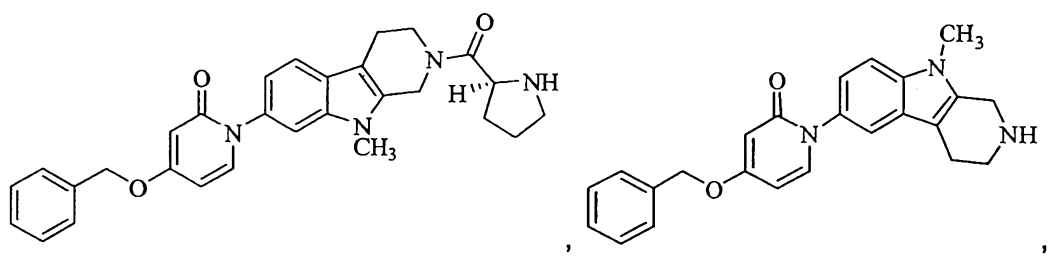
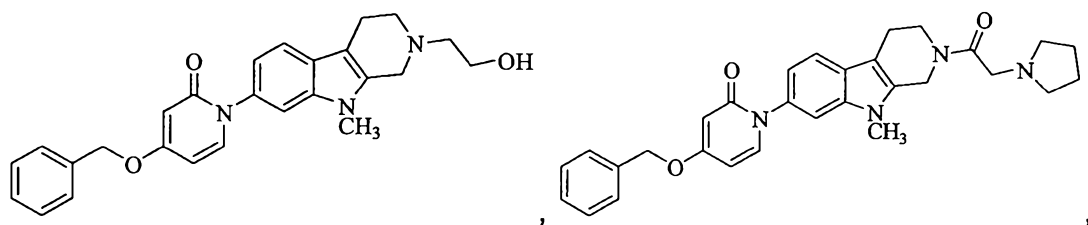
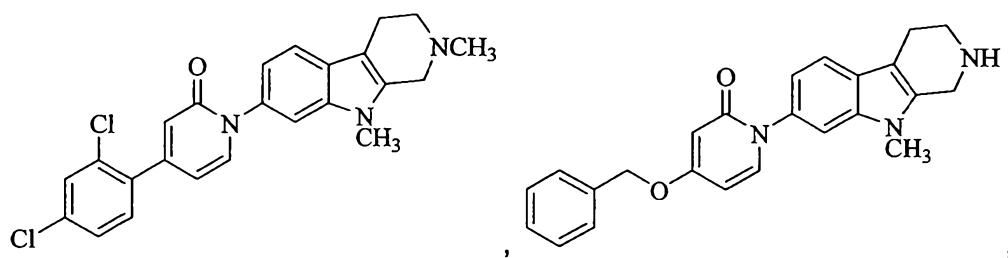
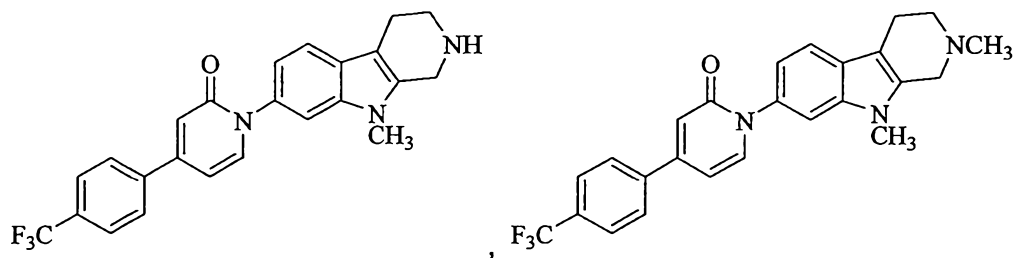
De acordo com algumas modalidades da invenção, o composto é selecionado a partir de



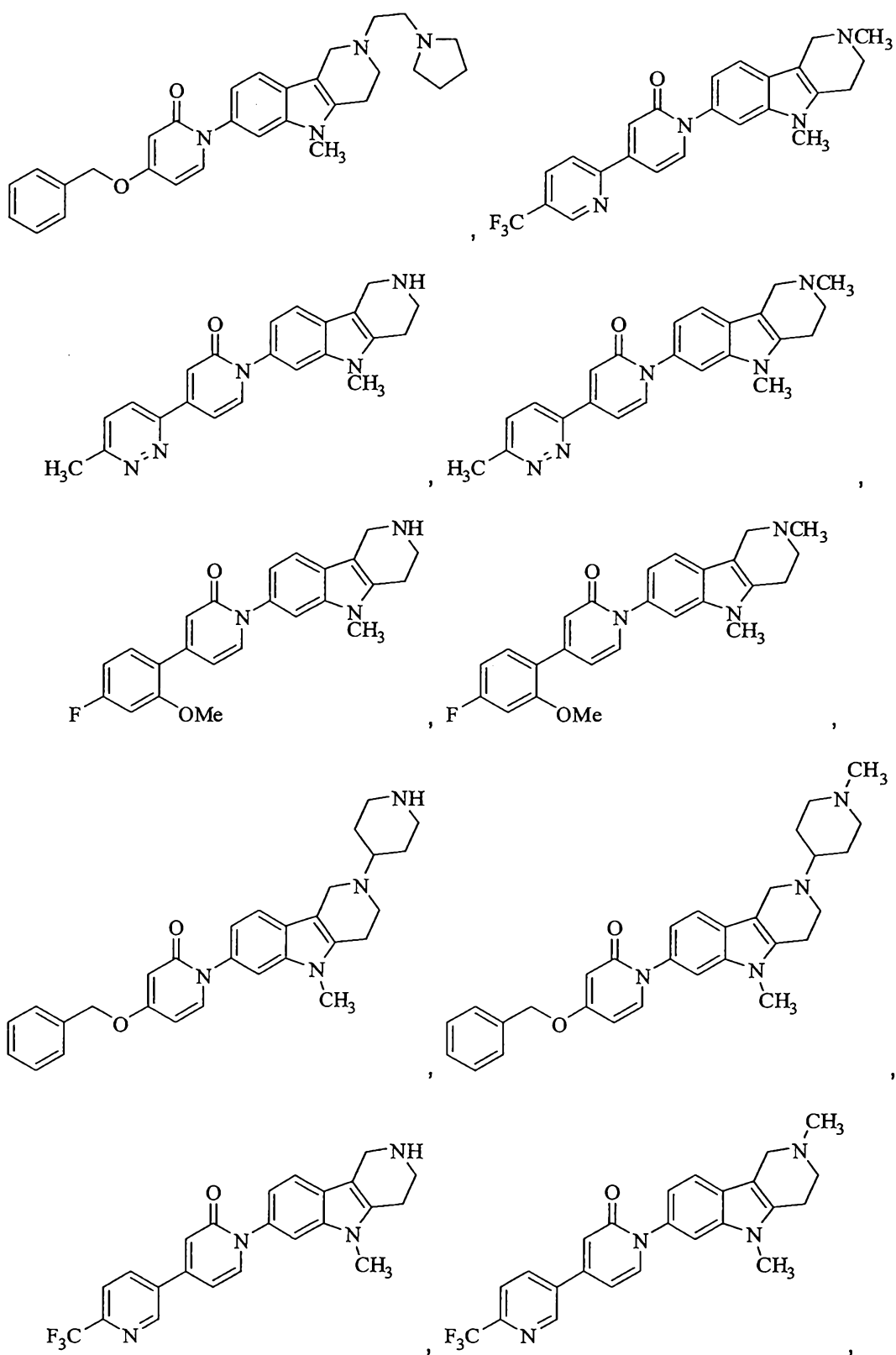


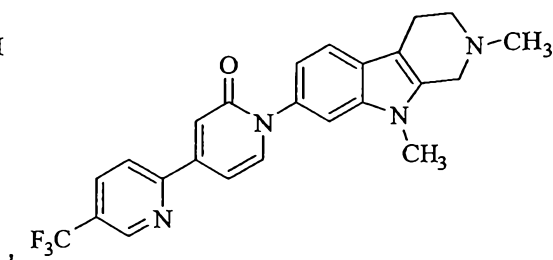
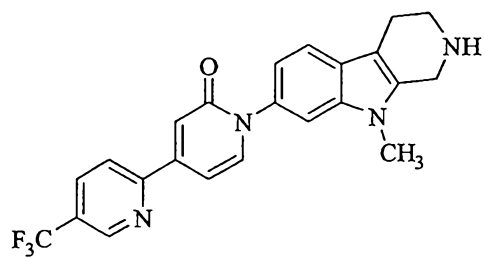
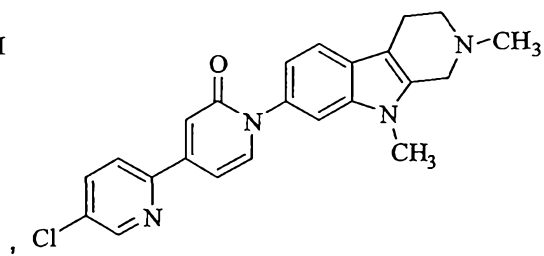
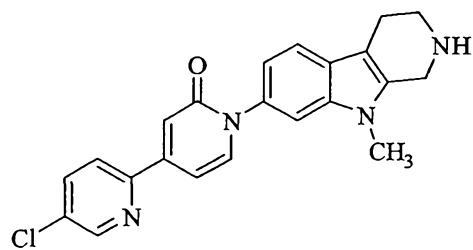
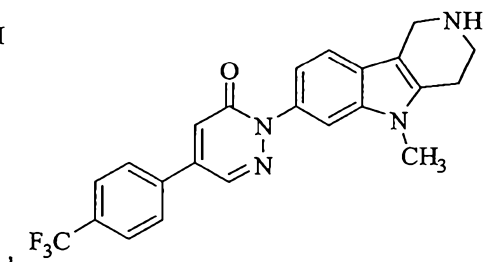
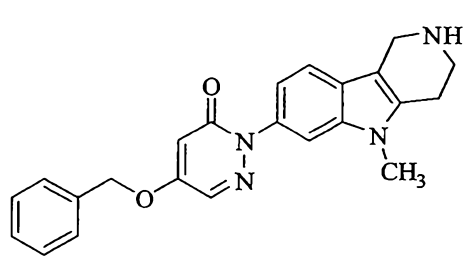
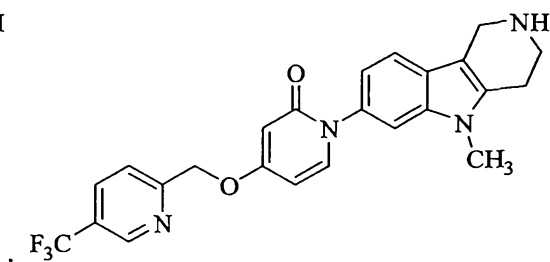
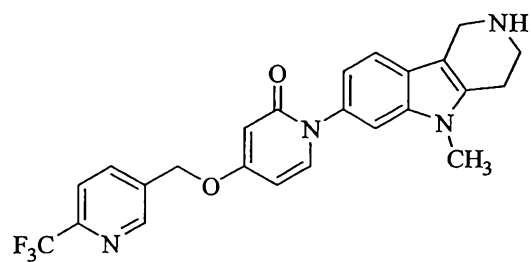
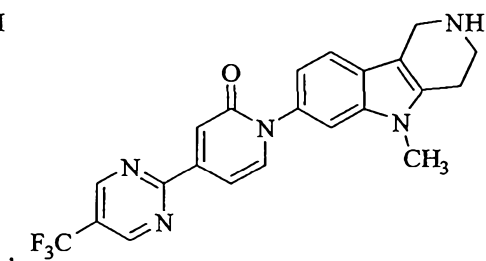
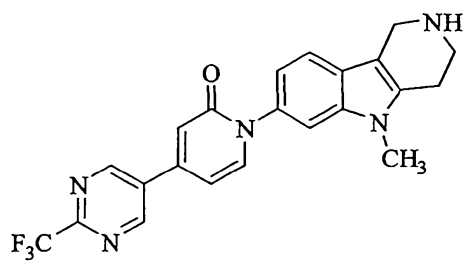
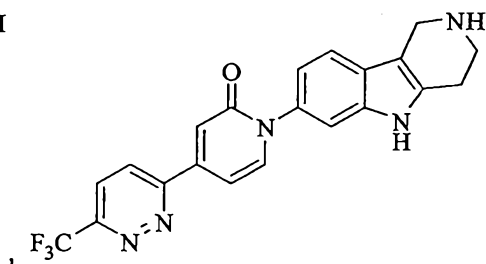
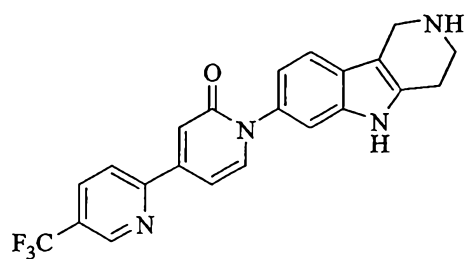


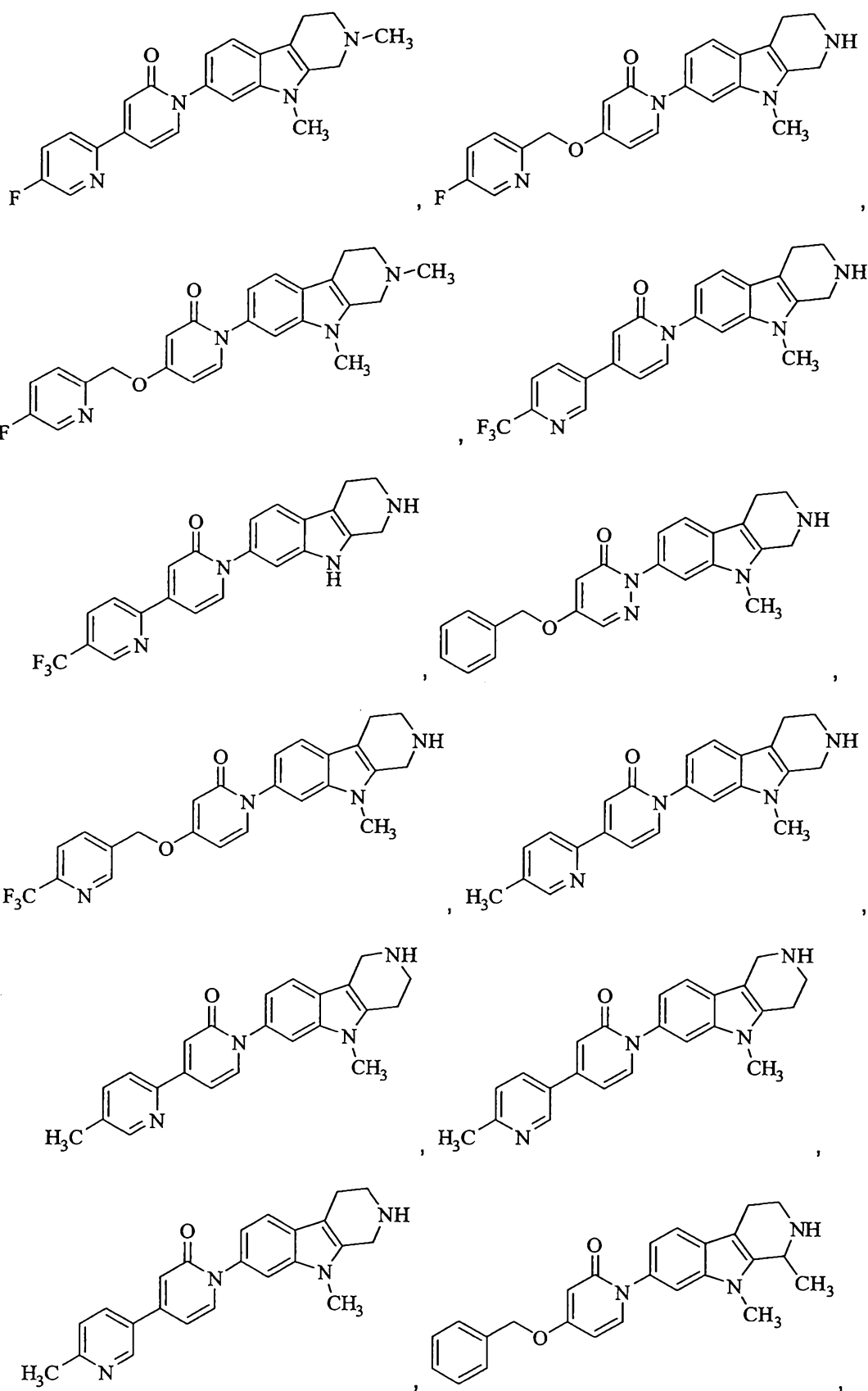


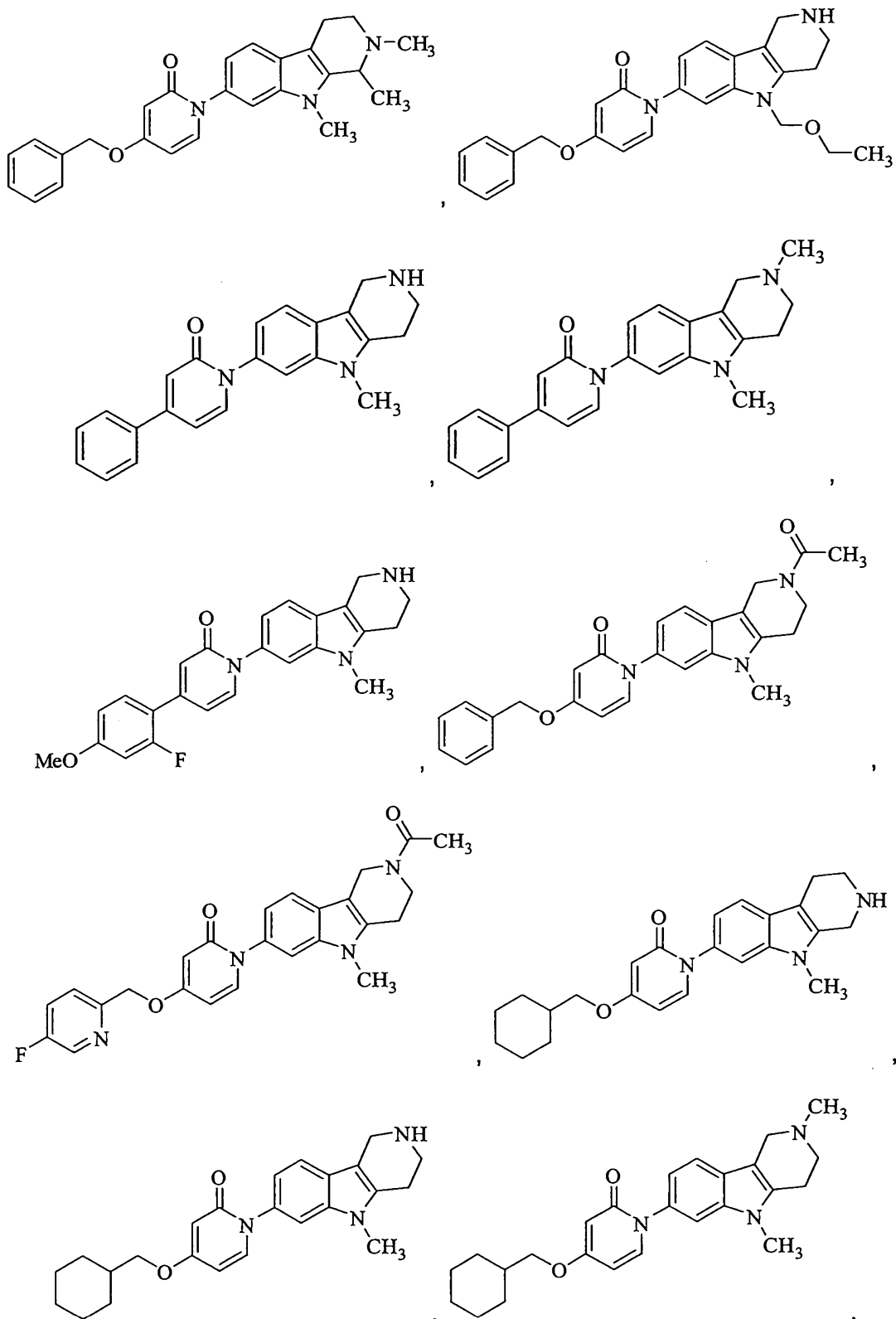


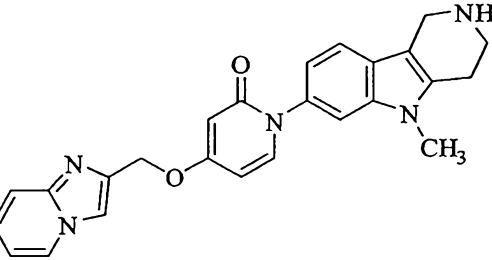
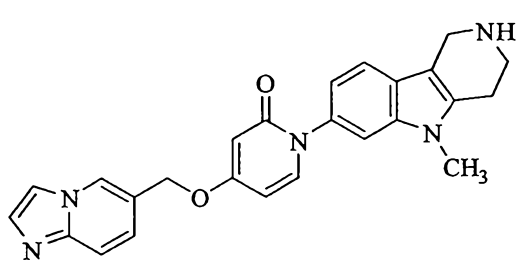
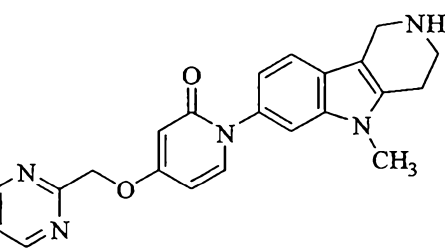
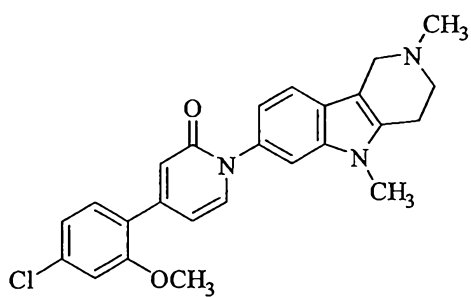
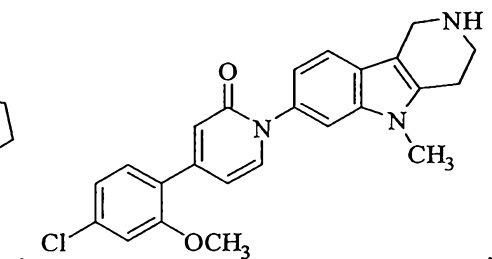
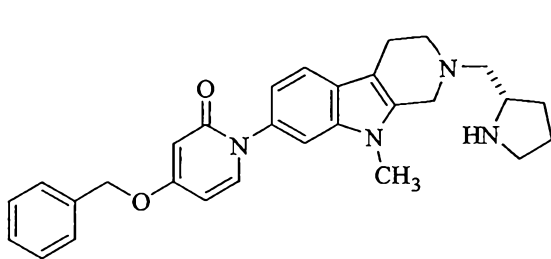
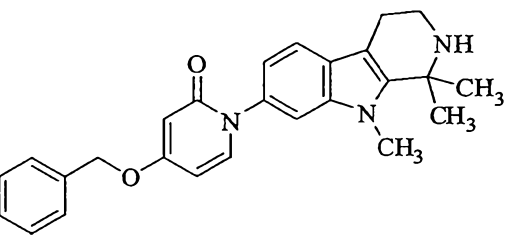
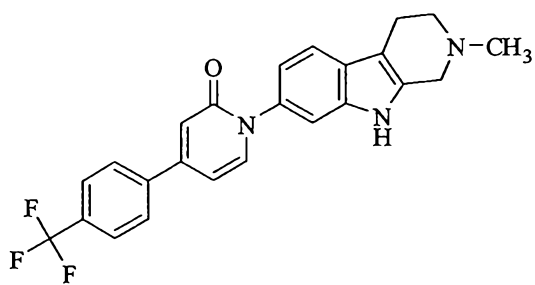
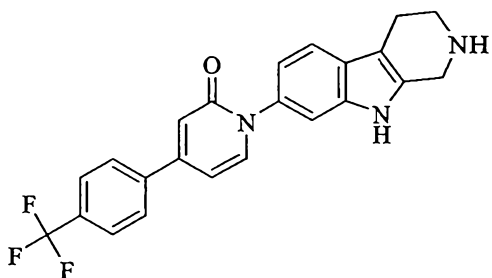
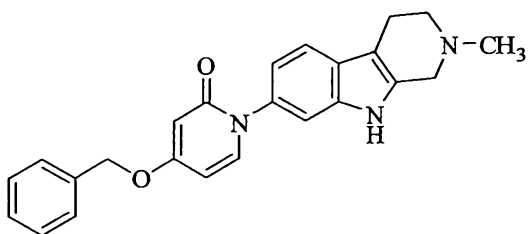
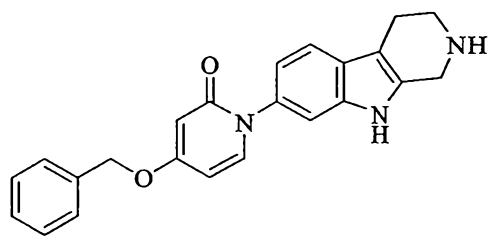
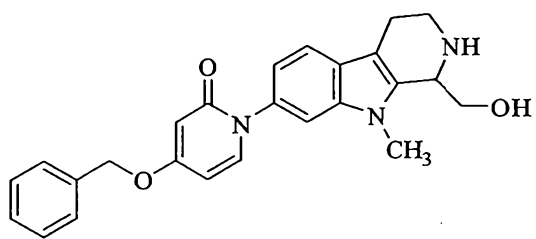


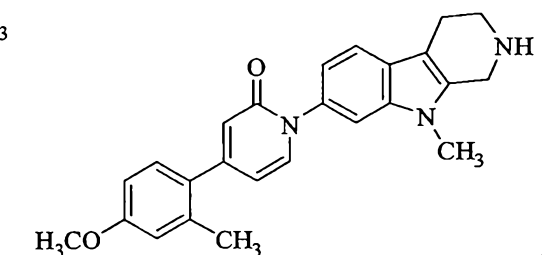
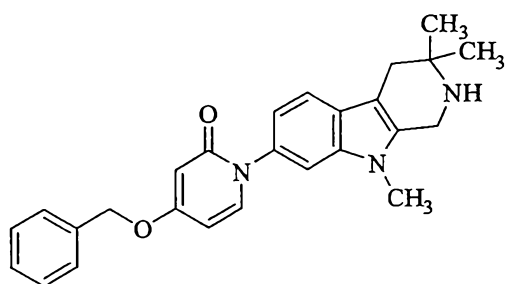
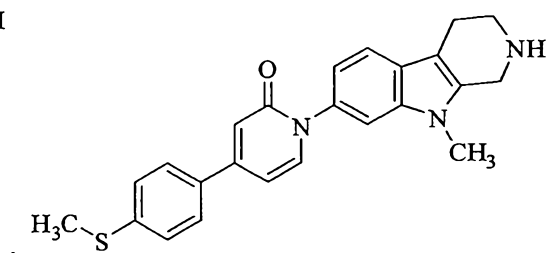
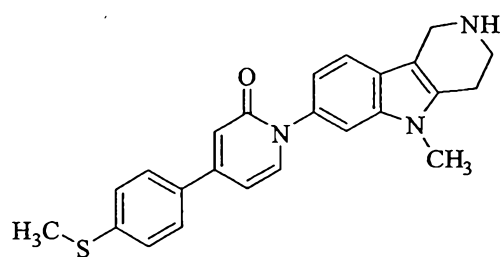
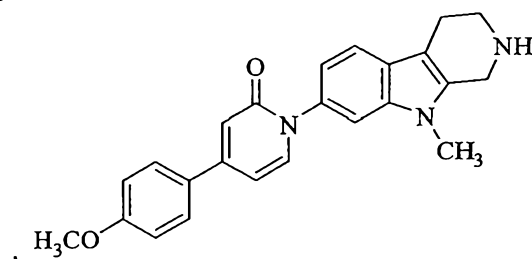
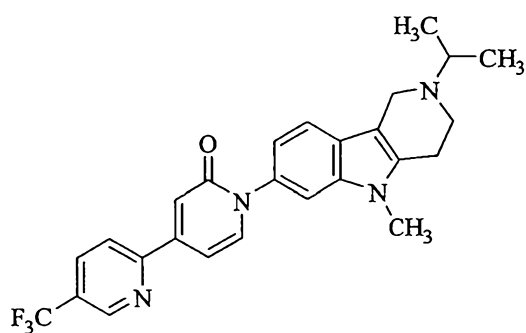
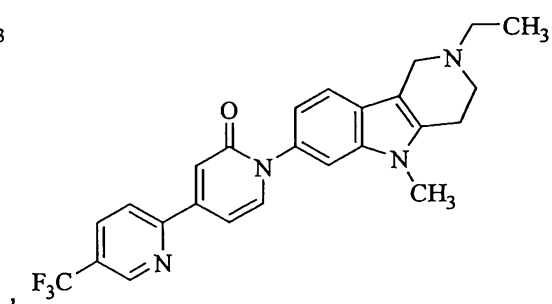
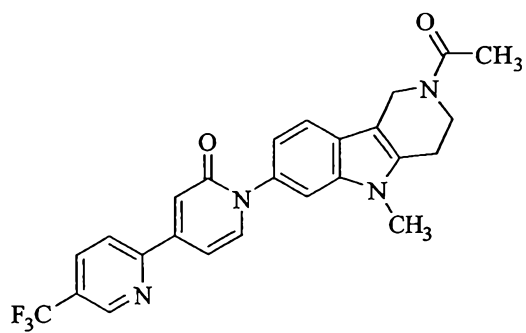
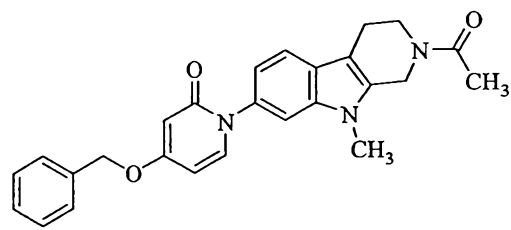
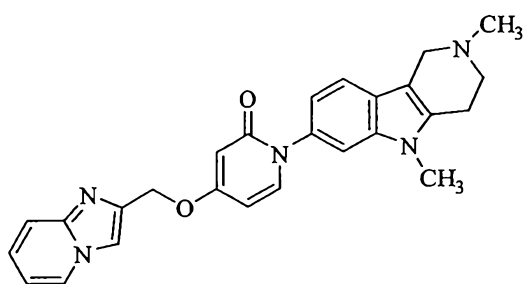


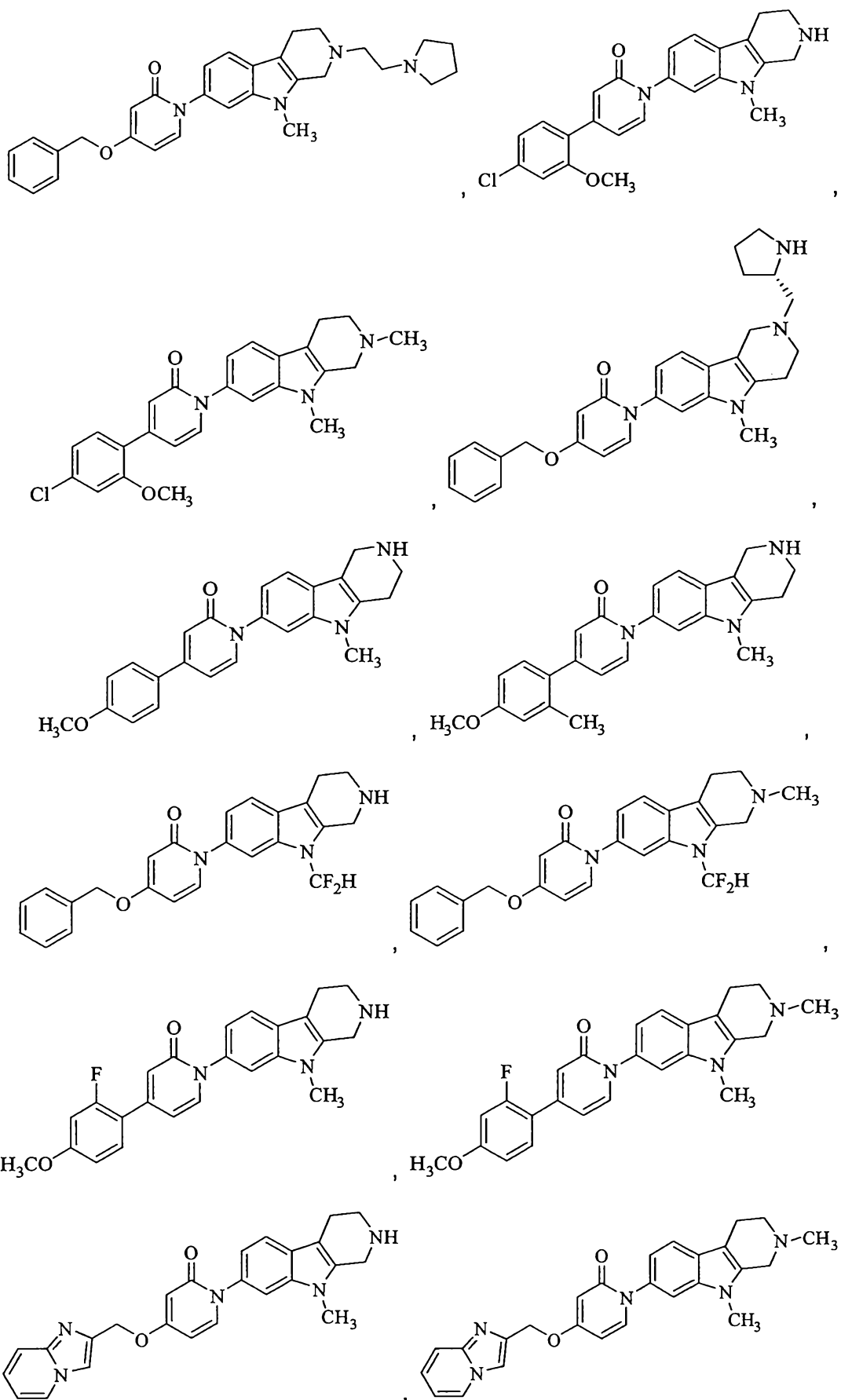


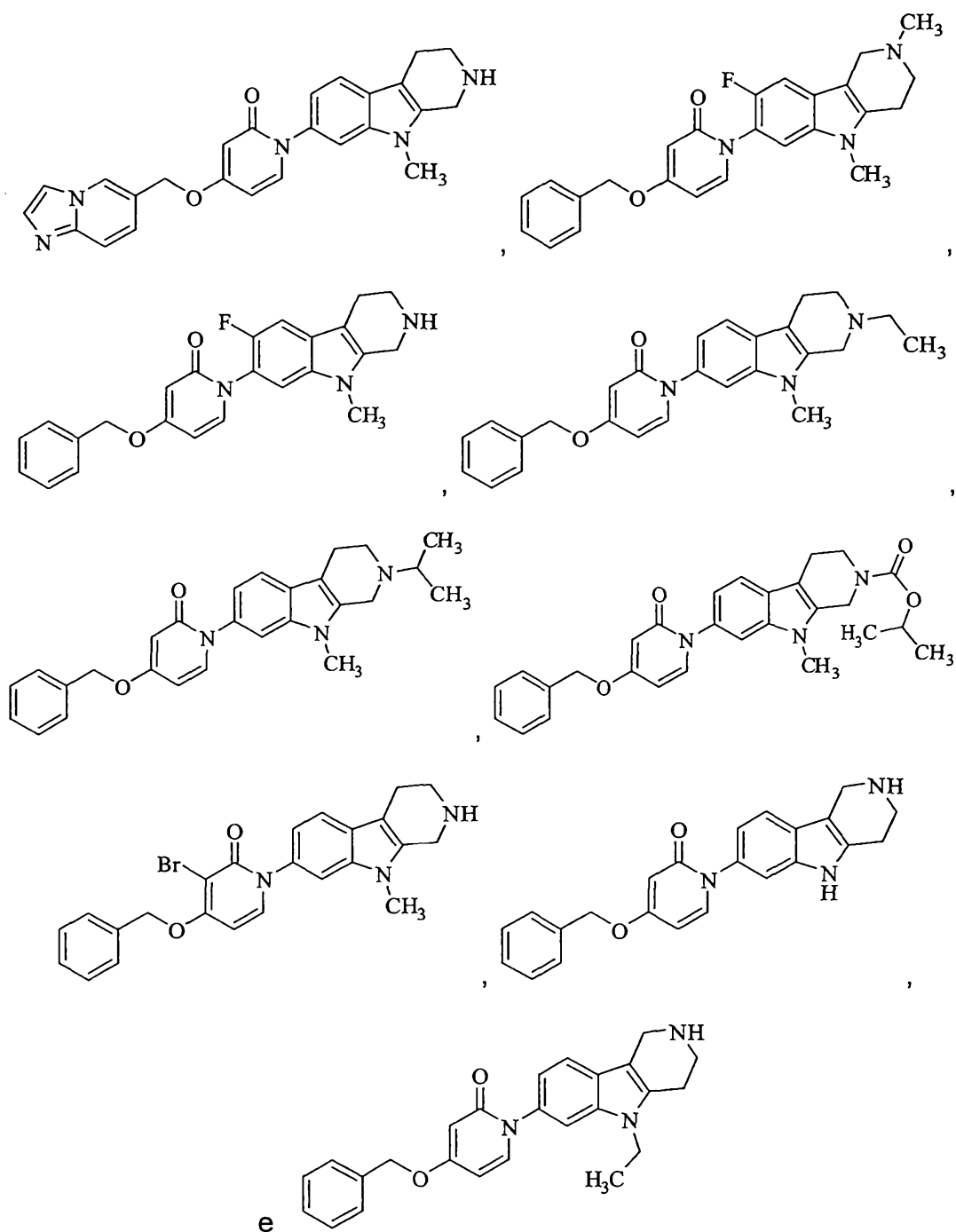












De acordo com algumas modalidades da invenção, o composto é um sal farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, o sal é um sal de HCl. Também é provido, de acordo com algumas modalidades da invenção, uma composição farmacêutica compreendendo um composto como descrito aqui, e um veículo, excipiente ou diluente farmaceuticamente aceitável, portanto.

Também é provido, de acordo com algumas modalidades da

invenção, um método para o tratamento da obesidade, compreendendo administrar a um paciente que necessita reduzir a obesidade uma quantidade eficaz para redução da obesidade de um composto como descrito aqui.

5 Também é provido, de acordo com algumas modalidades da invenção, um método para o tratamento da ansiedade, compreendendo a administração a um paciente, que necessita de tal tratamento, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, como descrito aqui.

10 Também é provido, de acordo com algumas modalidades da invenção, um método para o tratamento da depressão, compreendendo a administração a um paciente, que necessita de tal tratamento, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, como descrito aqui.

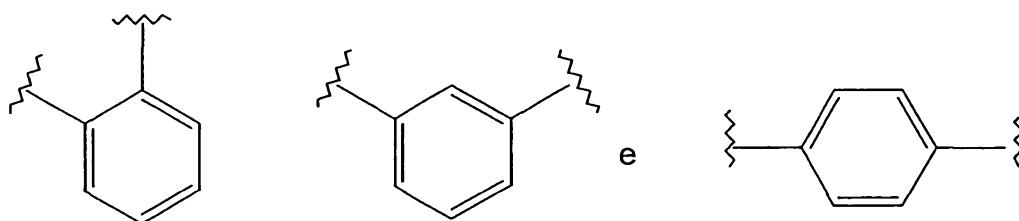
15 Também é provido, de acordo com algumas modalidades da invenção, um método para o tratamento da doença hepática gordurosa não alcoólica, compreendendo a administração a um paciente, que necessita de tal tratamento, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, com descrito aqui.

20 Também é provido, de acordo com algumas modalidades da invenção, um método para o tratamento de uma doença ou condição que é suscetível ao tratamento com um modulador do receptor de MCH_1 , compreendendo a administração a um paciente que necessita de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, como descrito aqui.

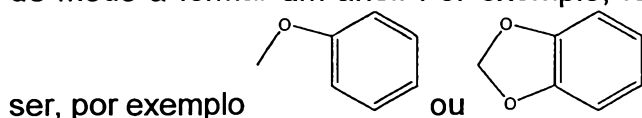
Definições

25 Durante todo este relatório os termos e os substituintes mantêm suas definições. Alquila destina-se a incluir as estruturas de hidrocarboneto lineares, ramificadas ou cíclicas e combinações do mesmo. Quando não houver restrição, o termo refere-se a alquila de 20 ou menos carbonos. Alquila inferior refere-se aos grupos alquila que possuem 1, 2, 3, 4, 5 e 6 átomos de carbono. Exemplos de grupos de alquila inferior incluem metila, etila, propila, isopropila, butila, s-e t-butila e similares. Cicloalquila é um subconjunto de alquila e inclui os grupos de hidrocarbonetos cíclicos de 3, 4, 5, 6, 7
30 e 8 átomos de carbono. Exemplos de grupos cicloalquila incluem c-propila, c-butila, c-pentila, norbornila, adamantila e semelhantes.

Os hidrocarbonetos de C_1 a C_{20} (ou seja, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} , C_{20}) incluem alquila, cicloalquila, alquenila, alquinila, arila e combinações do mesmo. Exemplos incluem benzila, fenetila, ciclo-hexilmetila, canforila e naftiletila. O termo "fenileno" refere-se aos resíduos orto, meta ou para das fórmulas:



Alcóxi ou alcoxila refere-se aos grupos de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono configurados de forma linear, ramificada ou cíclica e suas combinações ligado à estrutura principal por meio de um oxigênio. Exemplos incluem metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, ciclopropilóxi, ciclo-hexilóxi e semelhantes. Alcóxi inferior refere-se aos grupos contendo de 1 a 4 carbonos. Para os propósitos do presente pedido de patente, alcóxi inclui também metilenodióxi e etilenodióxi em que cada átomo de oxigênio é ligado ao átomo, cadeia ou anel de que o grupo metilenodióxi ou etilenodióxi está pendente, de modo a formar um anel. Por exemplo, fenila substituída por alcóxi pode



Oxa-alquila refere-se aos resíduos de alquila em que um ou mais átomos de carbono (e seus hidrogênios combinados) foram substituídos por oxigênio. Exemplos incluem metoxipropóxi, 3,6,9-trioxadecila e similares. O termo oxa-alquila assume a mesma definição já conhecida na técnica (ver *Naming and Indexing of Chemical Substances for Chemical Abstracts*, published by the American Chemical Society, ¶196, mas sem a restrição de ¶127(a)), ou seja, refere-se aos compostos em que o oxigênio é ligado por meio de uma única ligação aos seus átomos adjacentes (formando ligações de éter). Da mesma forma, tiaalquila e aza-alquila referem-se a resíduos de alquila em que um ou mais carbonos foram substituídos por enxofre ou nitrogênio, respectivamente. Os exemplos incluem etilaminoetila e me-

tiltiopropila.

Acila refere-se aos grupos de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono configurados de forma linear, ramificada ou cíclica, saturados, insaturados e aromáticos e combinações dos mesmos, ligados à estrutura principal por meio de um grupo funcional carbonila. Um ou mais carbonos no resíduo de acila podem ser substituídos por nitrogênio, oxigênio ou enxofre, enquanto o ponto de ligação para a estrutura principal permanece na carbonila. Os exemplos incluem formila, acetila, propionila, isobutirila, t-butoxicarbonila, benzoíla, benziloxicarbonila e similares. Acila inferior refere-se aos grupos contendo de 1 a 4 carbonos.

Arila e heteroarila referem-se aos anéis aromáticos ou heteroaromáticos, respectivamente, como substituintes. Heteroarila contém um, dois ou três heteroátomos selecionados de O, N, ou S. Ambos referem-se aos anéis monocíclicos aromáticos ou heteroaromático com 5- ou 6- membros, aos anéis bicíclicos aromáticos ou heteroaromáticos com 9- ou 10- membros e aos anéis tricíclicos aromáticos ou heteroaromáticos com 13- ou 14- membros. Os anéis carbicíclicos aromáticos de 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 e 14 membros incluem, por exemplo, benzeno, naftaleno, indano, tetralina e fluoreno e os anéis heterocíclicos aromáticos de 5, 6, 7, 8, 9 e 10 membros incluem, por exemplo, imidazol, piridina, indol, tiofeno, benzopirazona, tiazol, furano, benzimidazol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, pirimidina, pirazina, tetrazol e pirazol.

Arilalquila significa um resíduo de alquila ligado a um anel arila. Os exemplos incluem benzila, fenetila e similares.

As substituídos alquila, arila, cicloalquila, heterociclila, etc. referem-se a alquila, arila, cicloalquila, ou heterociclila em que até três átomos de H em cada resíduo são substituídos por alquila, halogênio, haloalquila, hidróxi, alcóxi inferior, carbóxi, carboalcóxi (também chamado de alcóxicarbonila), carboxamido (também chamado de alquilaminocarbonila), ciano, carbonila, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, alquiltio, sulfóxido, sulfona, acilamino, amidino, fenila, benzila, heteroarila, fenóxi, benzilóxi, ou heteroarilóxi.

O termo halogênio significa flúor, cloro, bromo ou iodo.

O termo "profármaco" se refere a um composto que é produzido de modo mais ativo *in vivo*. Geralmente a conversão do profármaco para fármaco ocorre por processos enzimáticos no fígado ou no sangue do mamífero. Muitos dos compostos da invenção podem ser quimicamente modificados sem serem absorvidos pela circulação sistêmica, e, nesses casos, a ativação *in vivo* pode acontecer por ação química (como a clivagem catalisada por ácido no estômago) ou por intermédio das enzimas e da microflora do trato gastrointestinal GI.

Na caracterização de alguns dos substituintes, é recitado que certos substituintes podem se combinar para formar anéis. Salvo disposição em contrário, isso indica que os anéis podem apresentar diferentes graus de insaturação (de totalmente saturados a totalmente insaturados), podem incluir heteroátomos e podem ser substituídos por alcóxi ou alquila inferior.

Será considerado que os compostos da presente invenção podem existir na forma radiomarcada, ou seja, os compostos podem conter um ou mais átomos contendo uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa geralmente encontrado na natureza. Os radioisótopos de hidrogênio, carbono, fósforo, flúor, iodo e cloro incluem ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{18}F , ^{32}P , ^{33}P , ^{125}I e ^{36}Cl , respectivamente. Os compostos que contêm esses radioisótopos e/ou outros radioisótopos de outros átomos estão dentro do escopo da presente invenção. Os compostos radiomarcados descritos aqui e suas pro-fármacos podem, de modo geral, ser preparados por métodos já conhecidos por aqueles versados na técnica. Convenientemente, tais compostos radiomarcados podem ser produzidos por meio dos procedimentos divulgados nos exemplos e nos esquemas pela substituição de um reagente não radiomarcado por um reagente prontamente disponível radiomarcado.

Os termos "métodos de tratamento ou prevenção" significam melhora, prevenção ou alívio dos sintomas e/ou efeitos associados com distúrbios lipídicos. O termo "prevenção" como aqui utilizado refere-se à administração de um medicamento com antecedência para evitar ou amenizar um

episódio agudo ou, no caso de uma doença crônica, para diminuir a probabilidade ou a gravidade da doença. A pessoa versada na técnica da medicina (os presentes métodos reivindicados são dirigidos à área da medicina) reconhece que o termo "prevenção" não é um conceito absoluto. Na técnica médica é considerado como a administração profilática de um fármaco para diminuir consideravelmente a probabilidade ou a gravidade de uma doença e este é o sentido pretendido nas reivindicações do depositante. Como utilizado aqui, a referência ao "tratamento" de um paciente se destina a incluir a profilaxia.

10 Ao longo deste pedido, várias referências serão citadas. Cada uma das patentes, pedidos de patentes, publicações de patentes e referências mencionadas neste documento são incorporados por referência, na sua totalidade.

15 O termo "mamífero" é usado em seu sentido dicionarizado. O termo "mamífero" inclui, por exemplo, camundongos, hamsters, ratos, vacas, ovelhas, porcos, cabras e cavalos, macacos, cães (ou seja, *Canis familiaris*), gatos, coelhos, porquinhos-da-índia e primatas, incluindo humanos.

20 Os compostos descritos neste documento podem conter um ou mais centros assimétricos, podendo assim dar origem a enantiômeros, diastereoisômeros e outras formas estereoisoméricas. Cada centro quiral pode ser definido, em termos da estereoquímica absoluta, como (R) - ou (S) -. A presente invenção destina-se a incluir todos os isômeros possíveis, assim como suas misturas, incluindo formas racêmicas e opticamente puras. Os isômeros opticamente ativos (R)- e (S)-, (-)- e (+)-, ou (D) e (L)- podem ser
25 produzidos usando síntons quirais ou reagentes quirais, ou resolvidos por meio das técnicas convencionais. Quando os compostos aqui descritos contêm ligações duplas olefinicas ou outros centros de assimetria geométrica, e, salvo disposição em contrário, subentende-se que os compostos incluem ambos os isômeros geométricos E e Z. A configuração de qualquer ligação
30 dupla carbono-carbono presente aqui é selecionada apenas por conveniência e não se destina a designar uma configuração particular; assim, uma ligação dupla carbono-carbono descrita arbitrariamente aqui como E pode ser

Z, E ou uma mistura dos dois em qualquer proporção. Da mesma forma, todas as formas tautoméricas também se destinam a ser incluídas.

Como utilizado aqui, e como será compreendido por aqueles versados na técnica, a menção de um "composto" destina-se a incluir sais, solvatos e complexos de inclusão desse composto, bem como qualquer forma estereoisomérica ou uma mistura de qualquer dessas formas de compostos em qualquer proporção. Assim, de acordo com algumas modalidades da invenção, um composto como descrito aqui, incluindo os contextos de composições farmacêuticas, métodos de tratamento e compostos por si só é provido como forma salina. De acordo com algumas modalidades da invenção, o sal é um sal de cloreto.

O termo "excesso enantiomérico" é bem conhecido na técnica e é definido para uma resolução de ab em a + b como

$$ee_a = \left(\frac{\text{conc. of } a - \text{conc. of } b}{\text{conc. of } a + \text{conc. of } b} \right) \times 100$$

O termo "excesso enantiomérico" está relacionado com o antigo termo "pureza ótica", em que ambas são formas de medir o mesmo fenômeno. O valor de ee será um número de 0 a 100, sendo zero racêmica e 100 sendo enantiômero puro, único. Um composto que no passado seria chamado de 98% oticamente puro agora é mais precisamente descrito como ee de 96%, em outras palavras, um ee de 90% reflete a presença de 95% de um enantiômero e 5% dos outros no material em questão.

A terminologia relacionada com grupos funcionais "proteção", "desproteção" e "protegido" ocorrem durante todo este pedido. Esta terminologia é bem compreendida por aqueles versados na técnica e é usada no contexto de processos que envolvem o tratamento sequencial com uma série de reagentes. Nesse contexto, um grupo protetor refere-se a um grupo que é usado para mascarar um grupo funcional durante uma etapa do processo em que este de outra forma reagiria, mas onde a reação é indesejada. O grupo protetor evita a reação nessa etapa, mas pode ser posteriormente removido para expor o grupo funcional original. A remoção ou "desproteção" ocorre após a conclusão da reação ou reações em que o grupo funcional iria

interferir. Assim, quando uma sequência de reagentes é determinada, como é nos processos da invenção, aqueles versados na técnica poderão facilmente imaginar os grupos que seriam apropriados como "grupos de proteção". Os grupos adequados para esse fim são abordados em livros consagrados no campo da Química como, *Protective Groups in Organic Synthesis* por T.W.Greene [John Wiley & Sons, New York, 1991] que é incorporado neste documento para referência. Atenção especial merecem os capítulos intitulados *Protection for the Hydroxyl Group, Including 1,2- and 1,3-Diols* (páginas 10-86).

Os termos e abreviações seguintes têm o significado indicado:
Ac = acetila; Bu = butila; c = ciclo; DIEA = N, N di-isopropiletil amina; TEA = trietilamina; HOAc = ácido acético; mesila = metanossulfonila; rt = temperatura ambiente; sat'd = saturado; s- = secundário; t- = terciário; TMS = trimetilsilila; tosila = p-toluenossulfonila; TFA = ácido trifluoracético; HATU = hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametilurônio. As abreviaturas HPLC, THF, DCM e DMSO representam cromatografia líquida de alta eficiência, tetra-hidrofurano, diclorometano e dimetilsulfóxido, respectivamente. As abreviaturas Me, Et, Ph, Tf, Ts, Boc e Ms representam metila, etila, fenila, trifluormetanossulfonila, toluenossulfonila, butiloxicarbonila e metanossulfonila respectivamente. O termo dppf refere-se a 1,1'-Bis-(difosfenilfosfino)ferroceno. A lista completa de abreviaturas utilizada pelos químicos orgânicos (ou seja, pessoas versadas na técnica) aparece no primeiro número de cada volume do *Journal of Organic Chemistry*. A lista, que é normalmente apresentada em uma tabela intitulada *Standard List of Abbreviations*, é incorporada neste documento para referência.

Embora os compostos da invenção possam ser administrados como substância química bruta, é preferível apresentá-los como uma composição farmacêutica. De acordo com uma modalidade da presente invenção é provida uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula I ou um solvato ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em conjunto com um ou mais dos veículos farmacêuticos do mesmo e opcionalmente com um ou mais de outros ingredientes terapêuticos. O(s) veí-

culo(s) deve(m) ser "aceitável(is)" no sentido de ser(em) compatível(is) com os outros ingredientes da formulação e não prejudicial(is) para o destinatário. Além disso, não obstante a afirmação acima a respeito do termo "composto", incluindo também seus sais, tal que as reivindicações independentes mencionando "um composto" serão entendidas como referindo-se também aos sais do mesmo, se em uma reivindicação independente é feita referência a um composto ou a um de sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, será entendido que as reivindicações que dependem dessa reivindicação independente, que se refere a tal composto, também incluem sais farmaceuticamente aceitáveis do composto, mesmo se não houver referência explícita aos sais na reivindicação dependente.

As formulações incluem aquelas adequadas a administração oral, parenteral (incluindo subcutânea, intradérmica, intramuscular, intravenosa e intra-articulares), retal e tópica (incluindo dérmica, bucal, sublingual e intraocular). A via mais adequada pode depender da condição e do distúrbio do destinatário. As formulações podem ser convenientemente apresentadas em unidades de dosagem discretas e podem ser preparadas por qualquer um dos métodos conhecidos na técnica da Farmácia. Tais métodos incluem a etapa de fazer uma combinação entre um composto de fórmula I ou um solvato ou um sal farmaceuticamente aceitável deste ("princípio ativo") e o veículo, que constitui um ou mais ingredientes acessórios. De modo geral, as formulações são preparadas fazendo uniformemente e intimamente a combinação do princípio ativo com veículos líquidos ou veículos sólidos finamente divididos ou ambos e, em seguida, se necessário, transformando o produto na formulação desejada.

As formulações adequadas para a administração por via oral podem ser apresentadas como unidades discretas, como cápsulas, cachets ou comprimidos cada uma contendo uma quantidade predeterminada do princípio ativo; como um pó ou em grânulos; como uma solução ou uma suspensão em um líquido aquoso ou um líquido não aquoso; ou como uma emulsão líquida óleo em água ou uma emulsão líquida água em óleo. O princípio ativo também pode ser apresentado como um bolus, electuário ou

pasta.

Um comprimido pode ser feito por moldagem ou compressão, opcionalmente com um ou mais ingredientes acessórios. Os comprimidos submetidos a compressão podem ser preparados comprimindo-se, em uma máquina adequada, o princípio ativo em forma de fluxo livre, como um pó ou grânulo, opcionalmente misturado com um aglutinante, lubrificante, diluente inerte, lubrificantes, agente de superfície ativa ou de dispersão. Os comprimidos moldados podem ser feitos pela moldagem, em uma máquina apropriada, da mistura do composto em pó umedecido com um diluente líquido inerte. Os comprimidos podem ser opcionalmente revestidos ou marcados com números e podem ser formulados de modo a fornecer a liberação prolongada, lenta ou controlada do princípio ativo.

As composições farmacêuticas podem incluir um "veículo inerte farmacêuticamente aceitável", e essa expressão se destina a incluir um ou mais excipientes inertes, que incluem amidos, polióis, agentes de granulação, celulose microcristalina, diluentes, lubrificantes, aglutinantes, agentes desintegradores, e assim por diante. Se desejado, as dosagens do comprimido das composições divulgadas podem ser revestidas com as técnicas-padrão aquosas ou não aquosas, o veículo farmacêuticamente aceitável abrange igualmente os meios de liberação controlada.

As composições farmacêuticas também podem incluir opcionalmente outros ingredientes terapêuticos, antiespumantes, conservantes, edulcorantes, colorante, aromas, dessecantes, plastificantes, corantes, etc. Qualquer outro ingrediente opcional deve ser compatível com o composto da fórmula I para assegurar a estabilidade da formulação. A composição pode conter outros aditivos, conforme necessário, incluindo, por exemplo, lactose, glicose, frutose, galactose, trealose, sacarose, maltose, rafinose, maltitol, melezitose, estaquiose, lactitol, palatinita, amido, xilitol, manitol, mioinositol, e semelhantes, e hidratos dos mesmos, e aminoácidos, por exemplo, alanina, glicina e betaína, e peptídeos e proteínas, por exemplo, albumina.

Exemplos de excipientes para servir de veículos farmacêuticamente aceitáveis e veículos inertes farmacêuticamente aceitáveis e ingredi-

entes adicionais acima mencionados incluem, mas não se limitam a aglutinantes, enchimentos, desintegrantes, lubrificantes, agentes antimicrobianos, e agentes de revestimento.

O intervalo de dosagem para seres humanos adultos geralmente é de 0,005 mg a 10 g/dia por via oral. Os comprimidos ou outras formas de apresentação providas em unidades discretas podem convenientemente conter uma quantidade de compostos da fórmula I, que é eficaz na dosagem ou como um múltiplo do mesmo, por exemplo, unidades contendo 5 mg a 500 mg, geralmente em torno de 10 mg de 200 mg. A quantidade exata dos compostos administrados ao paciente será de responsabilidade do médico assistente. No entanto, a dose empregada vai depender de vários fatores, incluindo a idade e o sexo do paciente, o exato distúrbio que deve ser tratado e sua gravidade.

Uma unidade de dosagem (por exemplo, uma unidade de dosagem oral) pode incluir, por exemplo, de 1 a 30 mg, de 1 a 40 mg, de 1 a 100 mg, de 1 a 300 mg, de 1 a 500 mg, de 2 a 500 mg, de 3 a 100 mg, de 5 a 20 mg, de 5 a 100 mg (ou seja, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg) de um composto descrito aqui.

Para obter informações adicionais sobre as composições farmacêuticas e suas formulações, ver, por exemplo, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2000*.

Os agentes podem ser administrados, por exemplo, por via intravenosa, via intramuscular, via subcutânea, intraperitoneal, tópica, sublingual, intra-articular (nas juntas), intradérmica, bucal, oftalmológica (incluindo intraocular), intranasal (incluindo o uso de uma cânula) ou por outras vias. Os agentes podem ser administrados por via oral, por exemplo, como um comprimido ou drágea contendo uma determinada quantidade do princípio ativo, gel, pílula, pasta, xarope, bolus, electuário, pasta fluida, cápsulas, pó,

grânulos, como uma solução ou uma suspensão em um líquido aquoso ou um líquido não aquoso, tal como uma emulsão líquida de óleo em água ou uma emulsão líquida de água em óleo, por meio de uma formulação micelar (ver, por exemplo, WO 97/11682), por meio de uma formulação lipossomal (ver, por exemplo, EP 736299, WO 99/59550 e WO 97/13500), por meio de formulações descritas em WO 03/094886 ou de alguma outra forma. Os agentes também podem ser administrados via transdérmica (ou seja, por meio de adesivos do tipo de reservatório ou tipo-matriz, microagulhas, poração térmica, agulhas hipodérmicas, iontoforese, eletroporação, ultrassom ou de outras formas de sonoforese, injeção por jato, ou uma combinação de qualquer um dos métodos anteriores (*Prausnitz et al. 2004, Nature Reviews Drug Discovery 3:115*). Os agentes podem ser administrados localmente, por exemplo, no local da lesão de um vaso sanguíneo lesado. Os agentes podem ser revestidos em um stent. Os agentes podem ser administrados utilizando técnicas de injeção de partículas transdérmicas em alta velocidade utilizando a formulação de partícula de hidrogel descrita na U.S. 20020061336. As formulações de partículas adicionais estão descritas no WO 00/45792, WO 00/53160 e WO 02/19989. Um exemplo de uma formulação transdérmica contendo emplastro e o promotor de absorção dimetilisossorbeto pode ser encontrado no WO 89/04179. WO 96/11705 provê formulações adequadas para a administração transdérmica.

Os agentes podem ser administrados sob a forma de supositório ou por qualquer outro meio vaginal ou retal. Os agentes podem ser administrados em uma formulação de transmembrana, conforme descrito no WO 90/07923. Os agentes podem ser administrados de forma não invasiva por meio das partículas desidratadas descritas na U.S. 6.485.706. O agente pode ser administrado em uma formulação de fármaco com revestimento entérico, tal como descrito no WO 02/49621. Os agentes podem ser administrados de forma intranasal usando a formulação descrita na U.S. 5.179.079. As formulações adequadas para injeção parenteral estão descritas em WO 00/62759. Os agentes podem ser administrados utilizando a formulação de caseína descrita em U.S. 20030206939 e WO 00/06108. Os agentes podem

ser administrados por meio da utilização das formulações de partículas descritas na U.S. 20020034536.

Os agentes, isoladamente ou em combinação com outros componentes adequados, podem ser administrados por via pulmonar utilizando várias técnicas, incluindo, mas não limitando, a instilação intratraqueal (distribuição da solução para os pulmões por seringa), distribuição intratraqueal de lipossomas, insuflação (administração de formulação em pó com seringa ou qualquer outro dispositivo similar para os pulmões) e inalação de aerossóis. Os aerossóis (ou seja, nebulizadores por jato ou ultrassônicos, inaladores dosimetrados (MDI_s), e inaladores de pó seco (DPI_s)) também podem ser usados em aplicações intranasais. As formulações de aerossóis são dispersões ou suspensões estáveis de material sólido e gotas de líquido em um meio gasoso e podem ser colocadas sob propulsores pressurizados aceitáveis, tais como hidrofluoralcenos (HFAs, ou seja, HFA-134a e HFA-227, ou suas misturas), diclorodifluormetano (ou outros propulsores de clorofluorcarbono, tal como uma mistura de propulsores 11, 12, e/ou 114), propano, nitrogênio e assim por diante. As formulações pulmonares podem incluir promotores de absorção, tais como ácidos graxos e sacarídeos, agentes quelantes, inibidores enzimáticos (por exemplo, inibidores de protease), adjuvantes (por exemplo, glicocilato, surfactina, extensão 85, e nafamostatato), conservantes (por exemplo, cloreto de benzalcônio ou clorobutanol) e etanol (normalmente até 5%, mas possivelmente até 20% por peso). O etanol é comumente incluído em composições de aerossol, uma vez que pode melhorar a função da válvula de medição, e em alguns casos, melhorar a estabilidade da dispersão.

As formulações pulmonares também podem incluir tensoativos que incluem, mas não estão limitados, os sais biliares, bem como aqueles descritos na U.S. 6.524.557 e suas referências. Os tensoativos descritos na U.S. 6.524.557, ou seja, um sal de ácido graxo C₈-C₁₆, um sal biliar, um fosfolípido, ou alquil sacarídeo são vantajosos na medida em que alguns deles também segundo relatos acentuam a absorção dos compostos na formulação.

Também adequado para a invenção são as formulações de pó seco compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto ativo misturado com um veículo adequado e adaptado para o uso em conjunto com um inalador de pó seco. Acentuadores de absorção que podem ser adicionados a formulações de pó seco da presente invenção incluem aqueles descritos na U.S. 6.632.456. WO 02/080884 descreve novos métodos para a modificação da superfície de pós. As formulações de aerossol podem incluir U.S. 5.230.884, U.S.5.292.499, WO 017/8694, WO 01/78696, U.S. 2003019437, U.S. 20030165436 e WO 96/40089 (que inclui óleo vegetal). As formulações de liberação prolongada adequadas para a inalação são descritas na U.S. 20010036481A1, 20030232019A1 e U.S. 20040018243A1, bem como no WO 01/13891, WO 02/067902, WO 03/072080 e WO 03/079885.

As formulações pulmonares contendo micropartículas são descritas em WO 03/015750, U.S. 20030008013 e WO 00/00176. As formulações pulmonares contendo pó de estado estável vítreo são descritas na U.S. 20020141945 e U.S. 6.309.671. Outras formulações de aerossol são descritas no EP 1338272A1 WO 90/09781, U.S. 5.348.730, U.S.6.436.367, WO 91/04011 e U.S. 6.294.153 e U.S. 6.290.987 descreve uma formulação baseada em lipossomos que pode ser administrada por aerossol ou por outro meio.

As formulações de pó para inalação são descritas em U.S. 20030053960 e WO 01/60341. Os agentes podem ser administrados por via intranasal, conforme descrito na U.S. 20010038824. Soluções de medicamento em salina tamponada e veículos semelhantes são comumente empregados para gerar um aerossol em um nebulizador. Os nebulizadores simples operam pelo princípio de Bernoulli e empregam uma corrente de ar ou oxigênio para gerar as partículas de aerossóis. Os nebulizadores mais complexos empregam o ultrassom para criar as partículas de aerossóis. Ambos os tipos são bem conhecidos na técnica e são descritos em livros consagrados de Farmácia, tais como *Sprowls' American Pharmacy* e *Remington's The Science and Practice of Pharmacy*.

Outros dispositivos para a geração de aerossóis utilizam gases comprimidos, geralmente hidrofluorcarbonos e clorofluorcarbonos, que são misturados com o medicamento e qualquer um dos excipientes necessários em um recipiente pressurizado, estes dispositivos são também descritos em livros consagrados como Sprowls e Remington.

O agente pode ser incorporado em um lipossomo para melhorar a meia-vida. O agente também pode ser conjugado com cadeias de polietileno glicol (PEG). Os métodos para peguilação e formulações adicionais contendo PEG-conjugados (ou seja, hidrogéis baseados em PEG, lipossomos modificados por PEG) podem ser encontrados em Harris e Xadrez, *Nature Reviews Drug Discovery* 2:214-221 e as referências nele. O agente pode ser administrado por meio de um veículo de distribuição nanococleato ou cocleato (*BioDelivery Sciences International*). Os agentes podem ser distribuídos transmucosamente (ou seja, através de uma superfície mucosa, como a vagina, olhos ou nariz) com formulações, como as descritas na U.S. 5.204.108. Os agentes podem ser formulados em microcápsulas, conforme descrito no WO 88/01165. O agente pode ser administrado intraoralmente utilizando as fórmulas descritas na U.S. 20020055496, WO 00/47203 e U.S. 6.495.120. O agente pode ser distribuído em formulações de nanoemulsão descritas no WO 01/91728A2.

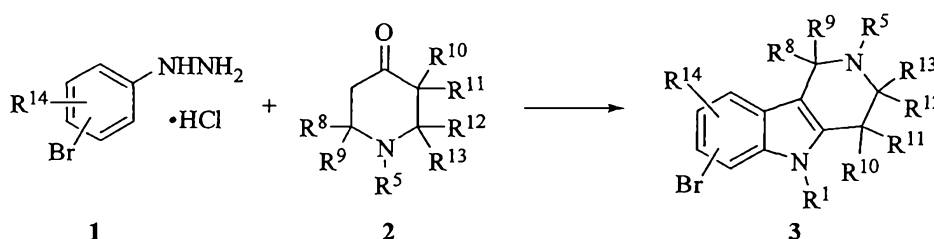
A Tabela 1 apresenta os compostos representativos das modalidades da invenção. De modo geral, os compostos da presente invenção podem ser preparados por meio dos métodos ilustrados nos esquemas de reação geral como, por exemplo, descrito abaixo, ou por alterações do mesmo, utilizando os materiais de partida prontamente disponíveis, reagentes e procedimentos de síntese convencionais. Nestas reações, também é possível fazer uso de variantes que são conhecidas, mas não são mencionadas aqui.

Os processos para a obtenção dos compostos da invenção são apresentados abaixo. Outros compostos da invenção podem ser preparados de forma análoga àqueles cuja síntese é exemplificada aqui. Os procedimentos a seguir ilustram esses métodos. Além disso, embora as sínteses descritas neste documento possam resultar na preparação dos enantiômeros pos-

suindo uma estereoquímica particular, são incluídos no escopo da presente invenção os compostos da fórmula I em qualquer forma estereoisoméricas e a preparação dos compostos da fórmula I em formas estereoisoméricas, sem ser aquelas descritas neste documento, seria óbvia para aqueles versados na técnica da química com base nos procedimentos aqui apresentados.

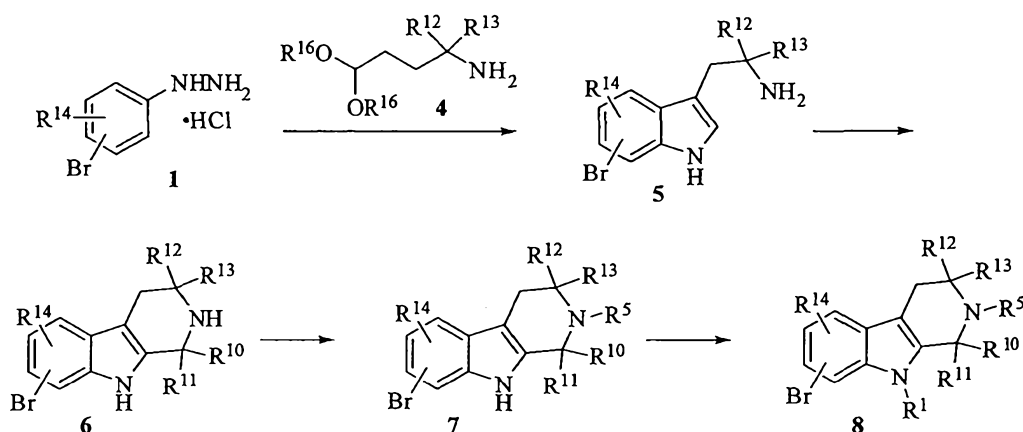
Métodos de síntese

Esquema 1



Os compostos da Fórmula 3 (em que R^{14} é H ou halogênio, R^1 é H; R^5 é um grupo protetor, como *tert*-butoxicarbonila ou benziloxicarbonila, R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} e R^{13} são cada um independentemente selecionados a partir de H ou alquila opcionalmente substituída) podem ser preparados a partir de 3- ou 4-bromo fenilidrazina 1 (ou um sal do mesmo) e piperidinona 2 sob condições ácidas a quente. A N5-alquilação ou N5-proteção opcional do composto 3 pode fornecer compostos da Fórmula 3, em que R^1 é alquila ou um grupo protetor, como *tert*-butoxicarbonila, benziloxicarbonila ou *p*-toluenossulfonila. A remoção opcional do grupo protetor de N2, R^5 , e aminação redutora, alquilação ou acilação podem fornecer compostos da fórmula 3 em que R^5 é alquila ou acila.

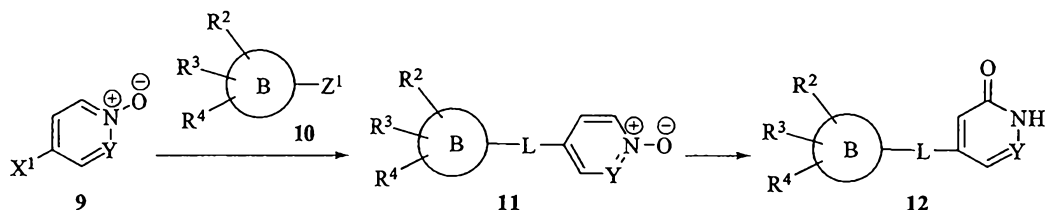
Esquema 2



Os compostos da Fórmula 1 (em que R¹⁴ é H ou halogênio) podem ser tratados com os compostos da fórmula 4 (em que R¹² e R¹³ são cada um independentemente selecionados a partir de H ou alquila opcionalmente substituída e R¹⁶ é alquila) e um ácido de Lewis como ZnCl₂ sob condições a quente para proporcionar os compostos da fórmula 5. O tratamento dos compostos da fórmula 5 com glioxilato de etila sob condições ácidas a quente pode proporcionar compostos da fórmula 6 em que R¹⁰ e R¹¹ são H. Senão, os compostos da fórmula 5 podem ser tratados com uma cetona sob condições ácidas a quente para fornecer compostos da fórmula 6 em que R¹⁰ e R¹¹ são alquila opcionalmente substituída. Os compostos da fórmula 5 também podem ser tratados com cloreto de ácido sob condições básicas, seguido por aquecimento com POCl₃ e, finalmente, pelo tratamento com um agente redutor, como NaBH₄, para fornecer os compostos da fórmula 6 em que R¹⁰ é H e R¹¹ é alquila opcionalmente substituída. A proteção da posição N2 do anel de tetra-hidrocarbolina pode fornecer os compostos da Fórmula 7 (em que R⁵ é um grupo protetor, como *tert*-butoxicarbonila ou benziloxicarbonila). A proteção da posição N9 do anel de tetra-hidrocarbolina pode fornecer os compostos da Fórmula 8 (em que R¹ é um grupo protetor, como *tert*-butoxicarbonila, benziloxicarbonila ou *p*-toluenossulfonila). Senão, o tratamento do composto 7 com uma base, como hidreto de sódio e um agente alquilante, pode fornecer os compostos da fórmula 8 em que R¹ é alquila opcionalmente substituída. A remoção opcional do grupo protetor de N2, R⁵, e aminação redutora, alquilação e acilação podem fornecer compostos da

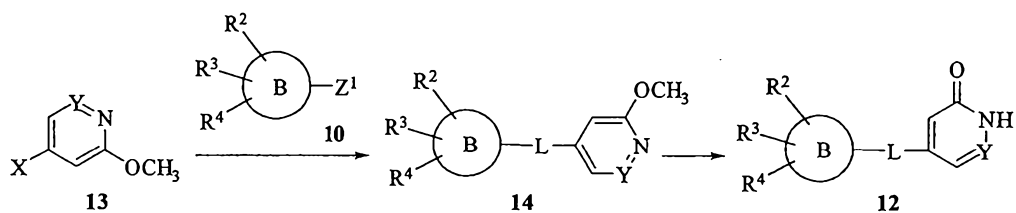
fórmula 8 em que R^5 é alquila ou acila.

Esquema 3



Os compostos da fórmula 12 (em que B é arila ou heteroarila, R^2, R^3, R^4 são cada um independentemente selecionados a partir de H, -O-alquila, S-alquila, alquila, halo, $-CF_3$, e $-CN$; e Y é CH) podem ser preparados pelo tratamento dos compostos da fórmula 9 (em que X^1 é cloro, bromo ou iodo, Y é CH) com os compostos da fórmula 10 (em que B é arila ou heteroarila, R^2, R^3, R^4 são cada um independentemente selecionados a partir de H, -O-alquila, alquila, halo, $-CF_3$ e $-CN$; Z^1 é $B(OH)_2$, $B(OR^{17})_2$, SnR^{17}_3 ou similares e R^{17} é alquila), um catalisador tal como paládio(0) e uma base como carbonato de potássio para dar compostos de fórmula 11, em que L é uma ligação direta. Senão, no caso em que Z^1 é $-CH_2OH$ e B é arila, heteroarila ou cicloalquila, os compostos da fórmula 10 podem ser tratados com uma base como hidreto de sódio e os compostos da fórmula 9 sob condições a quente para dar os compostos da fórmula 11, em que L é $-CH_2O-$. Por sua vez, os compostos da fórmula 11 podem ser tratados com anidrido acético sob condições a quente, seguidas por metanol e água ou metanol e hidróxido de sódio sob condições ambientes até a quente para fornecer os compostos da fórmula 12, em que L é $-CH_2O-$ ou uma ligação direta.

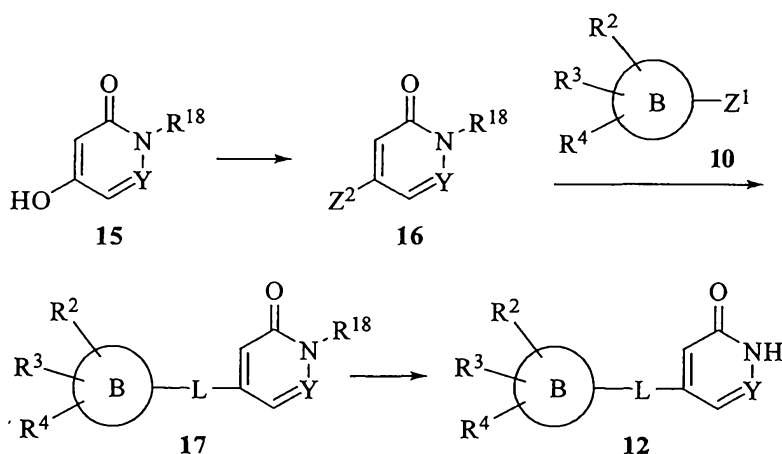
Esquema 4



Alternativamente, os compostos da fórmula 12 (em que B é arila ou heteroarila, R^2, R^3, R^4 são cada um independentemente selecionados a partir de H, -O-alquila, S-alquila, alquila, halo, $-CF_3$, e $-CN$; e Y é CH) podem

- ser preparados pelo tratamento dos compostos da fórmula 13 (em que X é cloro, bromo ou iodo e Y é CH) com os compostos da fórmula 10 (em que Z¹ é -CH=CH-B(OR¹⁷)₂, B(OR¹⁷)₂, SnR¹⁷₃ ou similares e R¹⁷ é H ou alquila), um catalisador como paládio (0) e uma base como carbonato de potássio podem
- 5 dar os compostos da fórmula 14, em que L é -CH=CH- ou uma ligação direta, de acordo com Z¹. No caso em que L é -CH=CH-, os compostos da fórmula 14 podem ser tratados com paládio em carbono sob uma atmosfera de hidrogênio para dar os compostos da fórmula 14, onde L é -CH₂CH₂. Senão,
- 10 dos com os compostos da fórmula 13, um catalisador com o iodeto de cobre, um ligante como 3,4,7,8-tetrametilfenantrolina e uma base como o carbonato de cézio sob condições a quente para dar os compostos da fórmula 14, em que L é -CH₂O-. Por outro lado, quando L é -CH=CH-, -CH₂CH₂-, -CH₂O- ou uma ligação direta, os compostos da fórmula 14 podem ser aquecidos sob
- 15 condições ácidas para fornecer os compostos da fórmula 12, em que L é -CH=CH-, -CH₂CH₂-, -CH₂O- ou uma ligação direta, respectivamente.

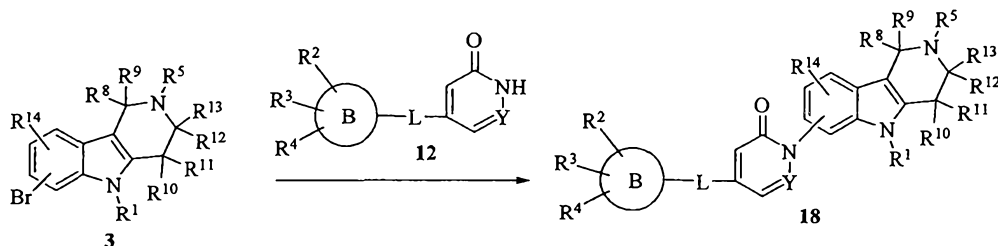
Esquema 5



- Alternativamente, os compostos da fórmula 12 (em que B é arila ou heteroarila; R², R³, R⁴ são cada um independentemente selecionados a
- 20 partir de H, -O-alquila, S-alquila, alquila, halo, -CF₃, e -CN; e Y é N) podem ser preparados a partir de compostos da fórmula 15 (em que Y é N e R¹⁸ é um grupo protetor como tetra-hidropirran-2-ila). O grupo hidroxila no composto 15 pode ser convertido em um grupo apropriado de ativação para dar

compostos da fórmula 16. No caso em que Z^2 é triflato, os compostos da fórmula 15 podem ser tratados com anidrido trifluormetilsulfônico ou *N*-fenil trifluormetanossulfonamida e uma base como trietilamina, piridina ou (trime-
 5 tilsilil)amida de lítio sob condições resfriadas para dar os compostos da fórmula 16. O tratamento dos compostos da fórmula 16 com os compostos da fórmula 10 (em que B é arila ou heteroarila, R^2 , R^3 , R^4 são cada um inde-
 10 pendentemente selecionados a partir de H, -O-alquila, S-alquila, alquila, halo, -CF₃ e -CN; Z^1 = -CH=CH-B(OR¹⁷)₂, B(OH)₂, B(OR₁₇)₂, SnR¹⁷₃ ou similares e R¹⁷ = alquila), um catalisador como o paládio(0), e uma base como o car-
 bonato de potássio sob condições a quente podem fornecer compostos da fórmula 17, em que L é -CH=CH- ou uma ligação direta. A remoção do grupo protetor R¹⁸ no composto 17 pode fornecer os compostos da fórmula 12.

Esquema 6



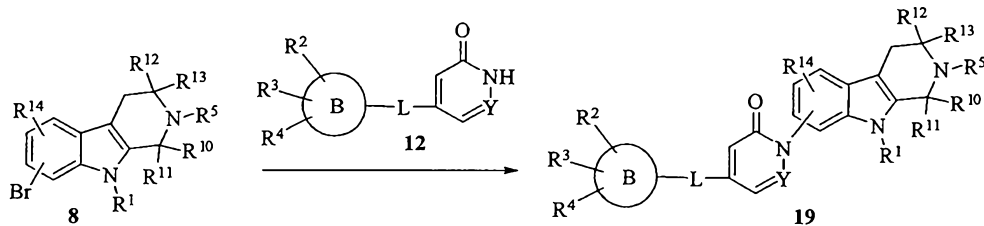
Os compostos da fórmula 18 (em que B é arila, heteroarila ou
 15 cicloalquila, R^2 , R^3 , R^4 são cada um independentemente selecionados a partir de H, -O-alquila, -S-alquila, alquila, halo, -CF₃ e -CN; L é -CH₂-O-, -CH=CH-, -CH₂CH₂- ou uma ligação; Y é CH ou N; R¹⁴ é H ou halogênio; R⁵ é alquila, acila ou um grupo protetor como *tert*-butoxicarbonila ou benziloxi-
 20 carbonila; R¹ é alquila ou um grupo protetor como *tert*-butoxicarbonila, benziloxicarbonila ou *p*-toluenossulfonila; e R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² e R¹³ são cada um independentemente selecionados a partir de H ou alquila opcionalmente substituída) podem ser preparados pelo tratamento dos compostos da fórmula 3 (em que R⁵ é alquila, acila ou um grupo protetor como *tert*-butoxicar-
 25 butoxicarbonila, benziloxicarbonila ou *p*-toluenossulfonila), sob condições a quente com um catalisador como o iodeto de cobre, um ligante como *trans*-1,2-diaminociclo-hexano ou 8-hidroxiquinolina, uma base como carbonato de

potássio, carbonato de césio ou fosfato de potássio e os compostos da fórmula 12 (em que B é arila, heteroarila ou cicloalquila, R², R³, R⁴ são cada um independentemente selecionados a partir de H, -O-alquila, -S-alquila, alquila, halo, -CF₃ e -CN; L é -CH₂-O-, -CH=CH-, -CH₂CH₂- ou uma ligação e Y é CH ou N). A remoção do grupo protetor de N², R⁵, seguido pela aminação redutora ou alquilação pode fornecer os compostos da fórmula 18 em que R⁵ é um grupo alquila opcionalmente substituído.

Alternativamente, após a desproteção, N² pode ser acilado para dar os compostos da fórmula 18 em que R⁵ é -C(=O)-R⁶ ou -C(=O)-O-R⁷ e R⁶ e R⁷ são cada um alquila opcionalmente substituída ou heterociclo opcionalmente substituído. Além disso, no caso em que R¹ é um grupo protetor, o grupo protetor pode ser removido para dar os compostos da fórmula 18 em que R¹ é H.

Alternativamente, após a remoção do grupo protetor R¹, N⁵ pode ser alquilado para dar os compostos da fórmula 18 em que R⁵ é alquila opcionalmente substituída.

Esquema 7



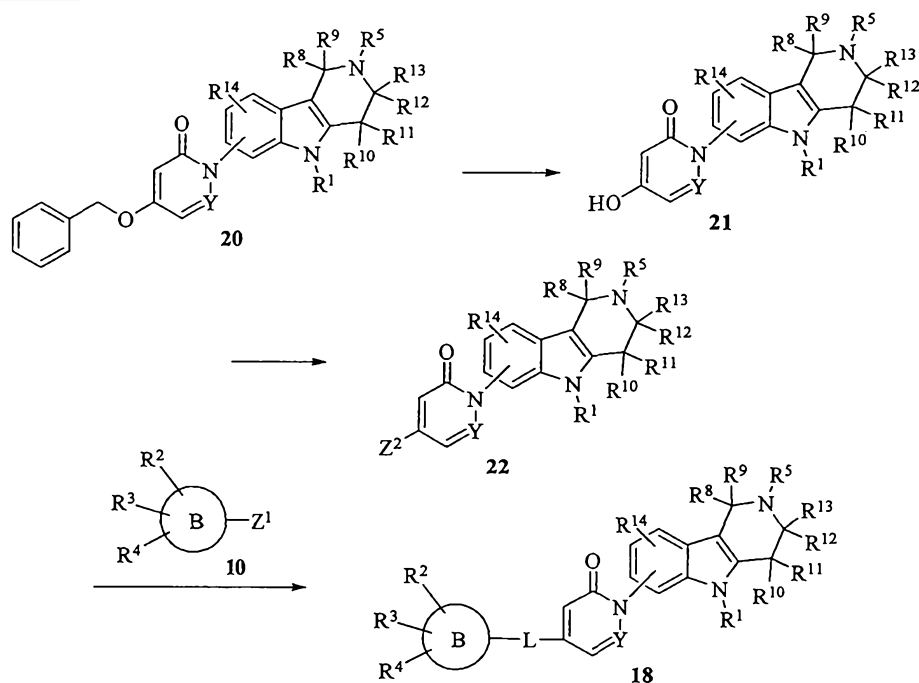
Os compostos da fórmula 19 (em que B é arila, heteroarila ou cicloalquila, R², R³, R⁴ são cada um independentemente selecionados a partir de H, -O-alquila, -S-alquila, alquila, halo, -CF₃ e -CN; L é -CH₂-O-, -CH=CH-, -CH₂CH₂- ou uma ligação; Y é CH ou N; R¹⁴ é H ou halogênio; R⁵ é alquila, acila ou um grupo protetor como *tert*-butoxicarbonila ou benziloxycarbonila; R¹ é alquila ou um grupo protetor como *tert*-butoxicarbonila, benziloxycarbonila ou *p*-toluenossulfonila; e R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² e R¹³ são cada um independentemente selecionados a partir de H ou alquila opcionalmente substituída) podem ser preparados pelo tratamento dos compostos da fórmula 3 (em que R⁵ é alquila, acila ou um grupo protetor como *tert*-butoxicarbonila ou benziloxycarbonila e R¹ é alquila ou um grupo protetor

como *tert*-butoxicarbonila, benziloxicarbonila ou *p*-toluenossulfonila), sob condições a quente com um catalisador como o iodeto de cobre, um ligante como *trans*-1,2-diaminociclo-hexano ou 8-hidroxiquinolina, uma base como carbonato de potássio, carbonato de césio ou fosfato de potássio e os compostos da fórmula 12 (em que B é arila, heteroarila ou cicloalquila, R², R³, R⁴ são cada um independentemente selecionados a partir de H, -O-alquila, -S-alquila, alquila, halo, -CF₃ e -CN; L é -CH₂O-, -CH=CH-, -CH₂CH₂- ou uma ligação e Y é CH ou N). A remoção do grupo protetor de N2, R⁵, seguido por aminação redutora ou alquilação pode fornecer os compostos da fórmula 18, em que R⁵ é um grupo alquila opcionalmente substituído.

Alternativamente, após desproteção, N2 pode ser acilado para dar os compostos da fórmula 18 em que R⁵ é -C(=O)-R⁶ ou -C(=O)-O-R⁷ e R⁶ e R⁷ são cada um alquila opcionalmente substituída ou heterociclo opcionalmente substituído. Além disso, no caso em que R¹ é um grupo protetor, o grupo protetor pode ser removido para dar os compostos da fórmula 18 em que R¹ é H.

Alternativamente, após a remoção do grupo protetor R¹, N5 pode ser alquilado para dar os compostos da fórmula 18 em que R⁵ é alquila opcionalmente substituída.

Esquema 8



Os compostos da fórmula **20** (em que Y é CH ou N; R¹⁴ é H ou halogênio; R⁵ é alquila, acila ou um grupo protetor como *tert*-butoxicarbonila ou benziloxycarbonila; R¹ é alquila ou um grupo protetor como *tert*-butoxicarbonila, benziloxycarbonila ou *p*-toluenossulfonila; e R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² e R¹³ são cada um independentemente selecionados a partir de H ou alquila

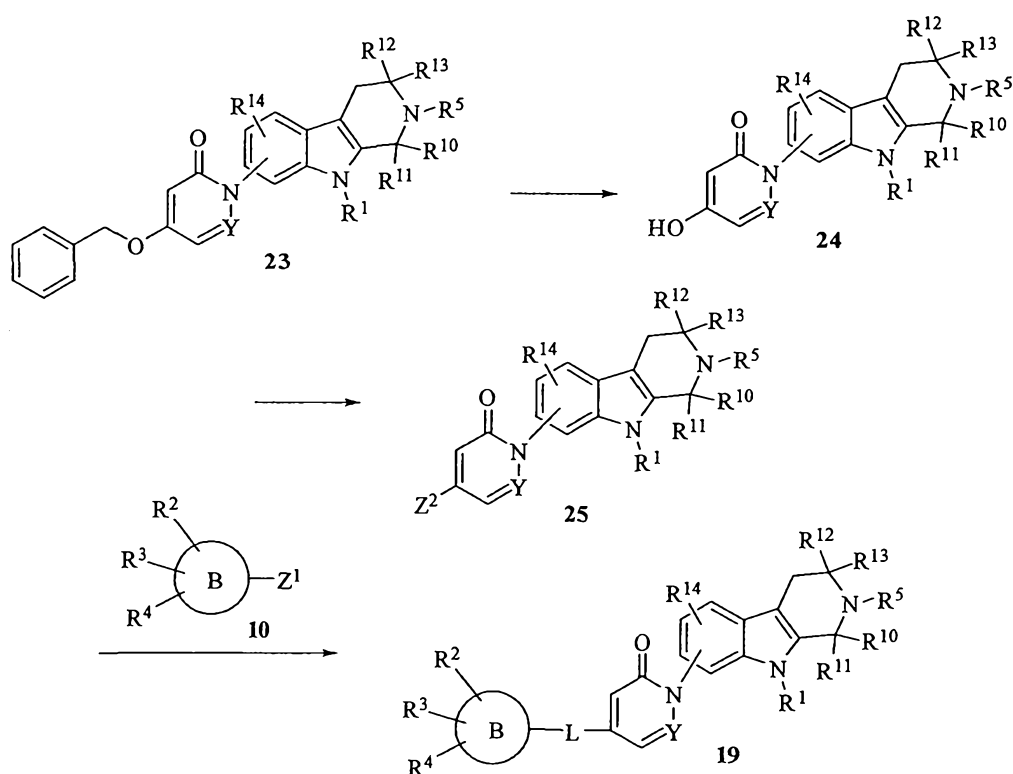
5 opcionalmente substituída) podem ser tratados com hidrogênio e um catalisador como paládio em carbono para fornecer os compostos da fórmula **21**. O grupo hidroxila nos compostos da fórmula **21** pode ser convertido em um grupo apropriado de ativação para dar os compostos da fórmula **22**. No caso

10 em que Z² é triflato, os compostos da fórmula **21** podem ser tratados com anidrido trifluormetilsulfônico ou N-fenil trifluormetanossulfonamida e uma base como piridina ou bis(trimetilsilil)amida de lítio sob condições resfriadas para dar os compostos da fórmula **22**. O tratamento dos compostos da fórmula **22** com os compostos da fórmula **10** (em que B é arila ou heteroarila;

15 R², R³, R⁴ são cada um independentemente selecionados a partir de H, -O-alquila, -S-alquila, alquila, halo, -CF₃, e -CN; Z¹ = -CH=CH-B(OR¹⁷)₂, B(OH)₂, B(OR¹⁷)₂, SnR¹⁷₃ ou similares e R¹⁷ = alquila), um catalisador como paládio(0) e uma base como carbonato de potássio em condições a quente pode prover os compostos da fórmula **18** em que L é -CH=CH-ou uma ligação di-

20 reta. No caso em que L é -CH=CH-, os compostos da fórmula **18** podem ser tratados com paládio em carbono sob uma atmosfera de hidrogênio para dar os compostos da fórmula **18** em que L é -CH₂CH₂.

Esquema 9

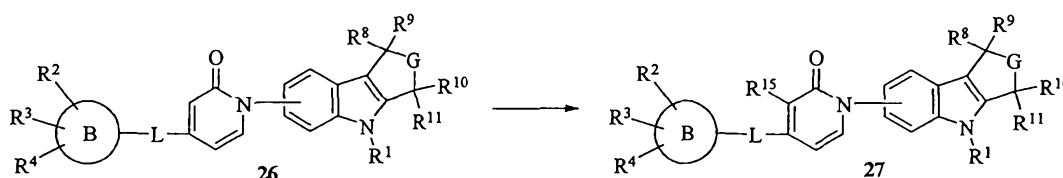


- Os compostos da fórmula 23 (em que Y é CH ou N; R¹⁴ é H ou halogênio; R⁵ é alquila, acila ou um grupo protetor como *tert*-butoxicarbonila ou benziloxycarbonila; R¹ é alquila ou um grupo protetor como *tert*-butoxicarbonila, benziloxycarbonila ou *p*-toluenossulfonila; e R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² e R¹³ são cada um independentemente selecionados a partir de H ou alquila opcionalmente substituída) podem ser tratados com hidrogênio e um catalisador como o paládio em carbono para fornecer os compostos da fórmula 24. O grupo hidroxila nos compostos da fórmula 24 pode ser convertido em um grupo apropriado de ativação para dar os compostos da fórmula 25. No caso em que Z² é triflato, os compostos da fórmula 24 podem ser tratados com anidrido trifluormetilsulfônico ou *N*-fenil trifluormetanossulfonamida e uma base como piridina ou bis(trimetilsilil)amida de lítio sob condições resfriadas para dar os compostos da fórmula 25.
- O tratamento dos compostos da fórmula 25 com os compostos da fórmula 10 (em que B é arila ou heteroarila, R², R³, R⁴ são cada um independentemente selecionados a partir de H, -O-alquila, S-alquila, alquila, halo, -CF₃ e -CN; Z¹ = -CH=CH-B(OR¹⁷)₂, B(OH)₂, B(OR¹⁷)₂, SnR¹⁷₃ ou simila-

res e R^{17} = alquila), um catalisador como paládio(0) e uma base como carbonato de potássio sob condições a quente pode fornecer os compostos da fórmula 19 em que L é -CH=CH- ou uma ligação direta.

- 5 No caso em que L é -CH=CH-, os compostos da fórmula 18 podem ser tratados com paládio em carbono sob uma atmosfera de hidrogênio para dar os compostos da fórmula 18 em que L é -CH₂CH₂.

Esquema 10



- Os compostos da fórmula 26 (em que B é arila ou heteroarila, R^2 , R^3 , R^4 são cada um independentemente selecionados a partir de H, -O-alquila, -S-alquila, alquila, halo, -CF₃ e -CN; L é -CH₂-O-, -CH=CH-, -CH₂CH₂- ou uma ligação; G é -CR¹²R¹³-NH- ou -NH-CR¹²R¹³; R¹ é alquila; e R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} e R^{13} são cada um independentemente selecionado de H ou alquila opcionalmente substituída) podem ser tratados sob condições de halogenação como 2-bromopropano sob condições a quente para fornecer os compostos da fórmula 27 em que R^{15} é um halogênio como o bromo.

Exemplos

- Salvo disposição em contrário, os reagentes e os solventes foram utilizados da maneira que foram recebidos dos fornecedores comerciais. Espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) protônica foram obtidos em espectrômetros Bruker em 300, 400 e 500 MHz. Os espectros são dados em ppm (δ) e constantes de acoplamento, J , são relatadas em Hertz. Tetrametilsilano (TMS) foi utilizado como padrão interno. Os espectros de massa foram coletados usando um espectrômetro de massa de ionização por eletrospray (ESI) e armadilha de íons Finnigan LCQ Duo LCMS ou um de quadrupolo único Varian 1200L (ESI). As análises do cromatógrafo líquido de alta performace (HPLC) foram obtidas utilizando uma coluna Luna C18 (2) (250 x 4,6 mm, Phenomenex) ou uma coluna Gemini C18 (250 x 4,6 mm, Phenomenex) com detecção UV a 254 nm ou 223 nm usando um programa

de gradiente de solvente padrão (Método A ou Método B).

Método A:

TEMPO (min)	Fluxo (mL/min)	%A	%B
0,0	1,0	90,0	10,0
20	1,0	10,0	90,0
25	1,0	10,0	90,0

A = Água com 0,025% de ácido trifluoracético

B = Acetonitrila com 0,025% de ácido trifluoracético

5

Método B:

TEMPO (min)	Fluxo (mL/min)	%A	%B
0,0	1,0	98,0	2,0
25	1,0	10,0	90,0
30	1,0	10,0	90,0

A = Água com 0,025% de ácido trifluoracético

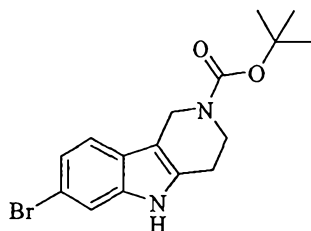
B = Acetonitrila com 0,025% de ácido trifluoracético

Exemplo 1

Preparação de cloreto de 4-(benzilóxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridino-2 (1H)-ona

10

a) 7-bromo-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)carboxilato de *terc*-butila



Fórmula Química: $C_{16}H_{19}BrN_2O_2$

Massa Exata: 350,06

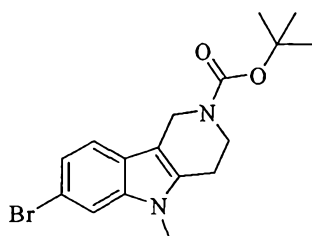
Peso Molecular: 351,24

3-Bromofenilidrazina (40,0 g, 0,179 mol) e *N*-Boc-4-oxo-piperidina (35,4 g, 0,179 mol) foram dissolvidas em etanol (368 mL), e HCl conc. (72 mL) foi adicionado. A mistura foi então aquecida até refluxo durante 18 horas, concentrada e basificada com 10% de NH_4OH em metanol (10%, 100 mL). O solvente foi removido e o resíduo foi suspenso em CH_2Cl_2 (1,2 L).

15

Boc₂O (39,2 g, 0,179 mol), seguido de DMAP (195 mg, 1,6 mmol) e trietila-
mina (46,4 mL, 0,358 mol) foram adicionados e a reação progrediu em tem-
peratura ambiente durante 18 horas. A mistura foi lavada com 0,5 N de HCl
e a fase orgânica foi removida, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada à
5 secura. A mistura resultante de regioisômeros foi purificada por cromatogra-
fia rápida em coluna (sílica-gel, hexanos/EtOAc, 100:0 até 80:20 até 50:50
depois 25:75) para dar o composto do título mais polar (26,2 g, 42%) como
um sólido amarelo: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,16 (br s, 1H), 7,42 (s,
1H), 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 1H, parcialmente encoberto pelo solvente), 7,18 (d,
10 J = 8,1 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,80 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 5,6 Hz, 2H),
1,51 (s, 9H).

b) 7-bromo-5-metil-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)carboxilato de
tert-butila

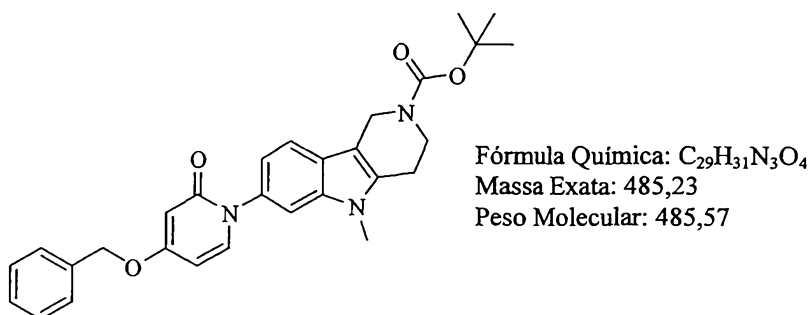


Fórmula Química: C₁₇H₂₁BrN₂O₂
Massa Exata: 364,08
Peso Molecular: 365,26

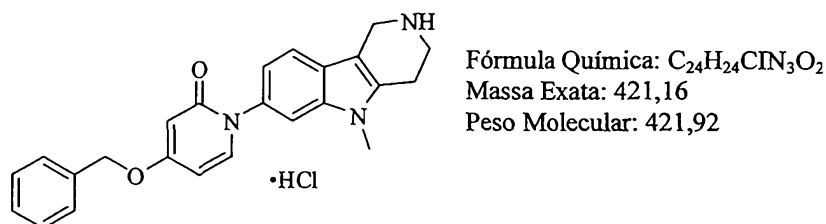
O hidreto de sódio (disperso em óleo mineral a 60% por peso,
15 4,19 g, 0,105 mol) foi adicionado porção a porção a uma solução de 7-
bromo-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2 (5H)-carboxilato de *tert*-butila
(23,6 g, 0,07 mol) em DMF (300 mL) à temperatura ambiente sob N₂. Após 1
hora, o iodeto de metila, (14,8 g, 6,47 mL, 0,105 mol) foi adicionado e dei-
xou-se a reação continuar por mais 2 horas. A mistura foi resfriada brusca-
20 mente com H₂O, em que um sólido foi precipitado da solução. A suspensão
foi então diluída para 2 L com H₂O e filtrada. Os sólidos foram completamen-
te lavados com água, em seguida, dissolvidos em CH₂Cl₂, secos sobre
Na₂SO₄, filtrados e concentrados à secura. Isso forneceu o composto do títu-
lo (22,4g, 91%) como um sólido amarelo: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,41
25 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,81
(br t, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,77 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 1,50 (s, 9H).

c) 7-(4-(Benzilóxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metil-3,4-di-hidro-1H-

pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de *terc*-butila



7-Bromo-5-metil-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de *terc*-butila (7,0 g, 19 mmols), 4-benziloxipiridona (3,85 g, 19,2 mmols), K_2CO_3 (2,91 g, 21,1 mmols) e 8-hidroxiquinolina (418 mg, 2,88 mmols) foram suspensos em DMSO (50 mL) e o ar removido sob vácuo por 15 min. O sistema foi então lavado com N_2 . Esse processo foi repetido e, em seguida, o iodeto de cobre (547 mg, 2,88 mmols) foi adicionado. O processo de vácuo/lavagem com N_2 foi repetido mais duas vezes e a mistura de reação foi aquecida de 100-120°C durante 18 h. A mistura foi resfriada, dividida entre EtOAc e NH_4Cl sat. e a fase orgânica foi removida, seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada à secura. A purificação por cromatografia rápida em coluna (sílica-gel, $CH_2Cl_2/MeOH$, 100:0 até 98:2 até 95:5 até 92:8, em seguida, 90:10) deu o composto do título (4,71 g, 51%) como um sólido amarelo: 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,50 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,43–7,35 (m, 5H), 7,32–7,29 (m, 2H), 7,01 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,10–6,03 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,89 (br t, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,82 (br t, 2H), 1,50 (s, 9H).
 d) Cloreto de 4-(benzilóxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona

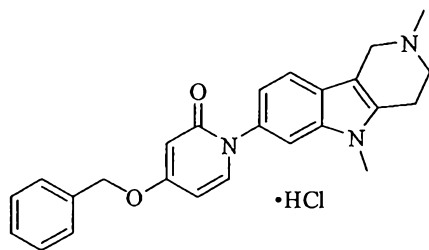


7-(4-(benzilóxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-5-metil-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de *terc*-butila (12,0 g, 24,7 mmols) foi dissolvido em MeOH (100 mL), e HCl 2 N em Et_2O (300 mL) foi adicionado.

A reação procedeu por 18 horas. A mistura foi concentrada e o resíduo foi dividido entre CH₂Cl₂ e solução sat. de Na₂CO₃. A fase orgânica foi removida e a fase aquosa foi extraída de novo com CH₂Cl₂. Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados à secura fornecendo a base livre do composto do título (8,1 g, 85%) como um sólido amarelo. Uma parte da base livre foi convertida no sal de HCl para testes biológicos. Base livre: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,47–7,34 (m, 6H), 7,32–7,28 (m, 2H), 6,98 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,07 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,04 (dd, *J* = 7,5, 2,6 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,34 (br s, 2H), 2,78 (br s, 2H). Sal de HCl: ponto de fusão (mp) 296-302°C; RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,61–7,57 (2 × d, 2H), 7,47–7,46 (m, 3H), 7,43–7,40 (m, 2H), 7,37–7,34 (m, 1H), 7,05 (dd, *J* = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,33 (dd, *J* = 7,5, 2,7 Hz, 1H), 6,16 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,67 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,20 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H); ESI MS *m/z* 386 [M + H]⁺; HPLC (Método A) 95,7% (AUC), *t_R* = 13,6 min.

Exemplo 2

Preparação de cloreto de 4-(benzilóxi)-1-(2,5-dimetil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona



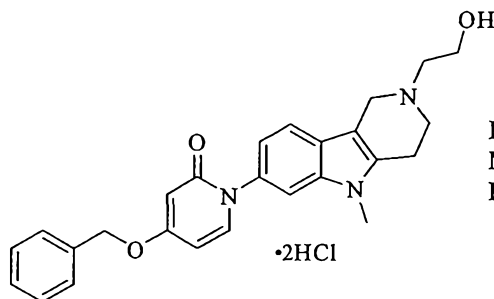
Fórmula Química: C₂₅H₂₆ClN₃O₂
 Massa Exata: 435,17
 Peso Molecular: 435,95

4-(benzilóxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (8,1 g, 21,0 mmols) e 37% de formaldeído aquoso (2,56 mL, 31,5 mmols) foram dissolvidos em MeOH (200 mL) e agitados em temperatura ambiente por 2 h. Triacetoxiboroidreto de sódio (8,9 g, 42,0 mmols) foi então adicionado e a reação foi agitada à temperatura ambiente por mais 1 hora. A mistura foi concentrada e o resíduo foi dividido entre CH₂Cl₂ e solução sat. Na₂CO₃. A fase orgânica foi removida e a fase aquosa foi extraída de novo com CH₂Cl₂. Os orgânicos combinados foram secos sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados à secura. A purificação por cromatografia em coluna

(coluna ISCO de 120 g eluindo com cloreto de metileno e uma mistura de metanol/amônia (10:1), gradiente de 100% de cloreto de metileno até 85% de cloreto de metileno por 60 min) forneceu a base livre do composto do título. Essa foi convertida no sal de HCl com HCl 2 N em Et₂O fornecendo o composto do título (5,57 g, 61%) como um sólido amarelo: mp 268–274°C; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,57 (dd, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 2H), 7,47–7,46 (m, 3H) 7,43–7,34 (m, 3H), 7,06 (dd, *J* = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 6,29 (dd, *J* = 7,6, 2,7 Hz, 1H), 6,13 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,75 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 4,38 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,64–3,58 (m, 1H), 3,29–3,26 (m, 2H, parcialmente encoberto pelo solvente), 3,13 (s, 3H); ESI MS *m/z* 400 [M + H]⁺; HPLC (Método B) 97,4% (AUC), *t_R* = 14,7 min.

Exemplo 3

Preparação de dicloreto de 4-(benzilóxi)-1-(2-(2-hidroxietil)-5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona



Fórmula Química: C₂₆H₂₉Cl₂N₃O₃
 Massa Exata: 501,16
 Peso Molecular: 502,43

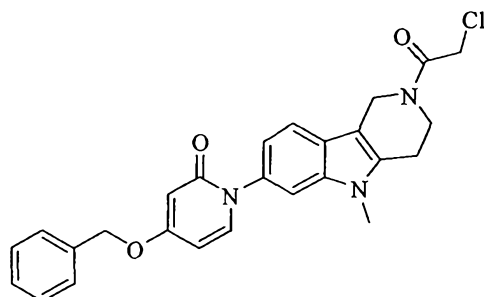
4-(benzilóxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (75 mg, 0,16 mmol), 2-iodoetanol (17 µL, 36 mg, 0,21 mmol) e trietilamina (105 µL, 0,82 mmol) foram dissolvidos em MeCN (2 mL) e aquecidos até refluxo durante 3 h. A mistura foi, então, concentrada e purificada por cromatografia rápida em coluna (coluna ISCO de 4 g eluindo com cloreto de metileno e uma mistura de metanol/amônia (10:1), gradiente de 100% de cloreto de metileno até 85% de cloreto de metileno por 30 min), fornecendo a base livre. Essa foi convertida no sal de HCl (HCl 2 N/Et₂O) fornecendo o composto do título (22 mg, 27%) como um sólido amarelo: mp 162–168°C; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,63 (dd, *J* = 7,6, 2,0 Hz, 2H), 7,51–7,50 (m, 3H) 7,46–7,43 (m, 2H), 7,41–7,38 (m, 1H), 7,09 (dd, *J* = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,36 (dd, *J* = 7,6, 2,7 Hz, 1H), 6,18 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 5,23 (s,

2H), 4,82 (d, 1H, parcialmente encoberto pelo solvente), 4,520 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 4,06–4,02 (m, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,70–3,68 (m, 1H), 3,55–3,51 (m, 2H), 3,33–3,31 (m, 2H, parcialmente encoberto pelo solvente); ESI MS m/z 430 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) 95,1% (AUC), $t_R = 12,4$ min.

5 Exemplo 4

Preparação de dicloreto de 4-(benzilóxi)-1-(5-metil-2-(2-(pirrolidin-1-il)acetil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona

a) 4-(benzilóxi)-1-(2-(2-cloroacetil)-5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona



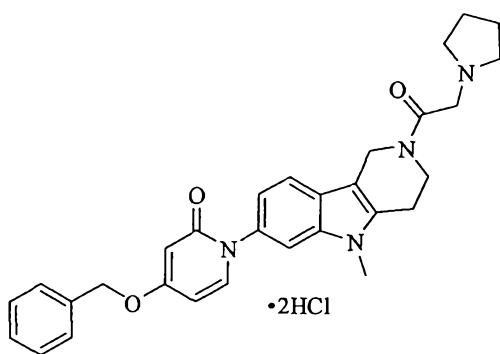
Fórmula Química: $C_{26}H_{24}ClN_3O_3$
 Massa Exata: 461,15
 Peso Molecular: 461,94

10 4-(benzilóxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (75 mg, 0,16 mmol) foi dissolvida em uma mistura de CH_2Cl_2 (1 mL) e solução sat. de $NaHCO_3$ (1 mL) e cloreto de cloroacetila (28 mg, 0,25 mmol) foi adicionado. A mistura foi vigorosamente agitada por 1 h, em seguida, as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com

15 CH_2Cl_2 e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre Na_2SO_4 , filtrados e concentrados à secura fornecendo o composto do título (74 mg, 97%) como um sólido bege que era uma mistura de rotâmeros: ESI MS m/z 462 $[M + H]^+$.

b) Dicloreto de 4-(benzilóxi)-1-(5-metil-2-(2-(pirrolidin-1-il)acetil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona

20

Fórmula Química: $C_{30}H_{34}Cl_2N_4O_3$

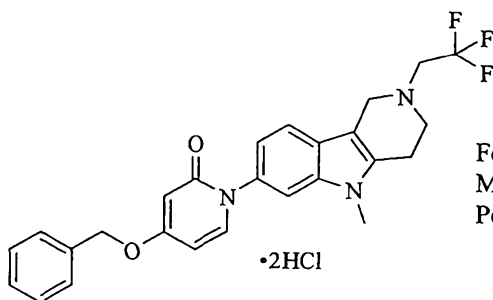
Massa Exata: 568,20

Peso Molecular: 569,52

4-(benzilóxi)-1-(2-(2-cloroacetil)-5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (70 mg, 0,15 mmol) foi dissolvido em MeCN (0,5 mL) e pirrolidina (54 mg, 0,76 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi submetida a refluxo por 2 h, foi concentrada e o resíduo purificado por HPLC preparativa. As frações foram concentradas e o resíduo foi convertido na base livre pela divisão entre CH_2Cl_2 e solução sat. de Na_2CO_3 . A fase orgânica foi removida e a camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 . Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre Na_2SO_4 , filtrados e concentrados à secura. A conversão ao sal de HCl (HCl 2 N/ Et_2O) forneceu o composto do título (74 mg, 97%) como um sólido bege: 1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,62 (dd, $J = 7,7, 1,9$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) 7,46–7,44 (m, 2H), 7,41–7,35 (m, 4H), 7,06 (dd, $J = 8,0, 1,7$ Hz, 1H), 6,36 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,90 (m, 1H, encoberto pelo solvente), 4,82 (s, 1H), 4,53 (d, $J = 14,2$ Hz, 2H), 4,09 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 3,91 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,89–3,86 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,20–3,18 (m, 2H), 3,05–3,03 (m, 1H), 2,99–2,97 (m, 1H), 2,12–2,10 (m, 2H), 2,08–2,05 (m, 2H); ESI MS m/z 497 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) 95,0% (AUC), $t_R = 13,1$ min.

EXEMPLO 5

Preparação de dicloreto de 4-(benzilóxi)-1-(5-metil-2-(2,2,2-trifluoretil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona

Fórmula Química: $C_{26}H_{26}Cl_2F_3O_2$

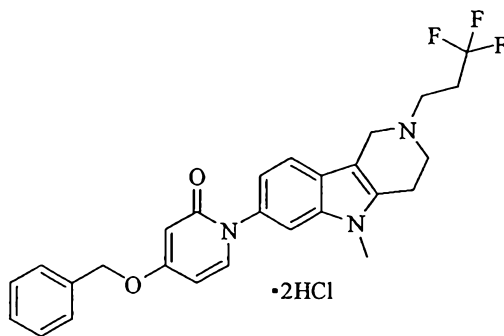
Massa Exata: 539,14

Peso Molecular: 540,40

4-(benzilóxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona (75 mg, 0,16 mmol) e trietilamina (105 μ L, 0,753 mmol) foram dissolvidos em MeCN (2 mL) e 1,1,1-trifluor-2-bromoetano (32 mg, 0,20 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida até o refluxo por 4 horas, mas a reação não ocorreu. A mistura foi concentrada, DMF (2 mL) e NaI (5 mg) foram adicionados, e a mistura de reação foi aquecida até o refluxo. Novamente, não houve reação. Triflato de 1,1,1-trifluoretila (76 mg, 0,328 mmol) foi então adicionado e a mistura foi aquecida até o refluxo. Após 1,5 h, a mistura foi concentrada e purificada por cromatografia rápida em coluna (coluna ISCO de 4 g eluindo com cloreto de metileno e uma mistura metanol/amônia (10:1); gradiente de 100% de cloreto de metileno até 85% de cloreto de metileno, 30 min). Purificação adicional por HPLC preparativa, seguida por conversão ao sal de HCl (HCl 2 N/Et₂O) forneceu o composto do título (6 mg, 7%) como um sólido branco: ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,48 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,40–7,24 (m, 7H), 6,87 (dd, *J* = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 6,19 (dd, *J* = 7,6, 2,7 Hz, 1H), 6,03 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,37 (q, *J* = 9,7 Hz, 2H), 3,15–3,14 (m, 2H, parcialmente encoberto pelo solvente), 2,87 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H); ESI MS *m/z* 468 [M + H]⁺; HPLC (Método B) 98,9% (AUC), *t_R* = 17,3 min.

EXEMPLO 6

Preparação de dicloreto de 4-(benzilóxi)-1-(5-metil-2-(3,3,3-trifluorpropil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona



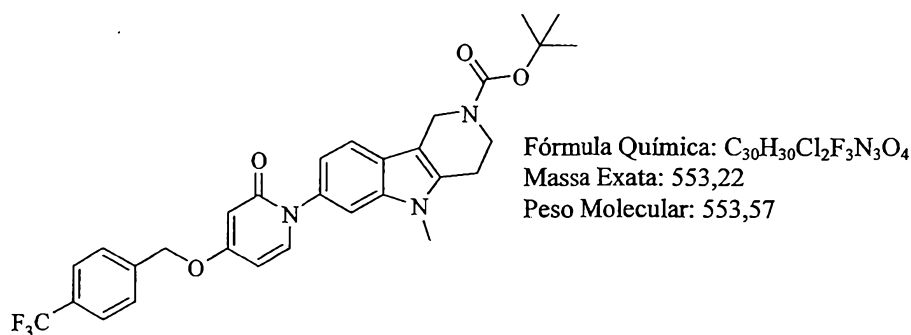
Fórmula Química: C₂₇H₂₈Cl₂F₃N₃O₂
 Massa Exata: 553,15
 Peso Molecular: 554,43

4-(benzilóxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona (63 mg, 0,14 mmol) e K₂CO₃ (97 mg, 0,70 mmol) foram suspensos em DMF (1 mL) e 1,1,1-trifluor-3-bromopropano (50 mg, 0,28 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida a 80 °C por 18 horas,

resfriada e dividida entre acetato de etila e água. A fase aquosa foi removida e a fase orgânica foi lavada com 5% de LiCl (5×), seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada à secura. A purificação por cromatografia rápida em coluna (coluna ISCO de 4 g eluindo com cloreto de metileno e uma mistura metanol/amônia (10:1); gradiente de 100% de cloreto de metileno até 85% de cloreto de metileno, 30 min), seguida por conversão ao sal de HCl (HCl 2 N/Et₂O) forneceu o composto do título (12 mg, 16%) como um sólido amarelo: ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,66 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,52–7,51 (m, 3H), 7,48–7,45 (m, 2H), 7,43 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J* = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,36 (dd, *J* = 7,6, 2,7 Hz, 1H), 6,19 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,96 (m, 6H, encoberto pelo solvente), 3,79–3,74 (m, 5H), 3,03–3,02 (m, 2H); ESI MS *m/z* 482 [M + H]⁺; HPLC (Método B) 95,6% (AUC), *t_R* = 14,3 min.

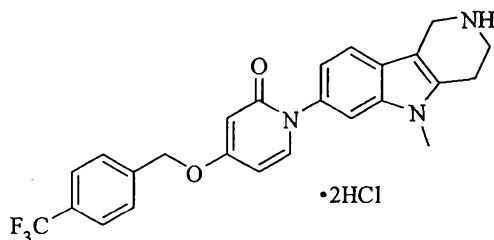
EXEMPLO 7

- 15 Preparação de dicloreto de 1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*] indol-7-il)-4-(4-(trifluormetil)benzilóxi)piridin-2(1*H*)-ona
 a) 5-metil-7-(2-oxo-4-(4-(trifluormetil)benzilóxi)piridin-1(2*H*)-il)-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de *terc*-butila



O composto foi preparado a partir de 7-bromo-5-metil-3,4-di-
 20 hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de *terc*-butila (250 mg, 0,701 mmol) e 4-(4-(trifluormetil)benzilóxi)piridin-2(1*H*)-ona (142 mg, 0,526 mmol) de acordo com o procedimento do Exemplo 1 (etapa c). A purificação por cromatografia rápida em coluna (sílica-gel, hexanos/EtOAc, 100:0 até 80:20 até 50:50 até 25:75, em seguida, 0:100) forneceu o composto do título (73
 25 mg, 19%) como um sólido, que continha uma impureza: ESI MS *m/z* 554 [M + H]⁺.

b) Dicloreto de 1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*] indol-7-il)-4-(4-(trifluormetil)benzilóxi)piridin-2(1*H*)-ona



Fórmula Química: $C_{25}H_{24}Cl_2F_3N_3O_2$

Massa Exata: 525,12

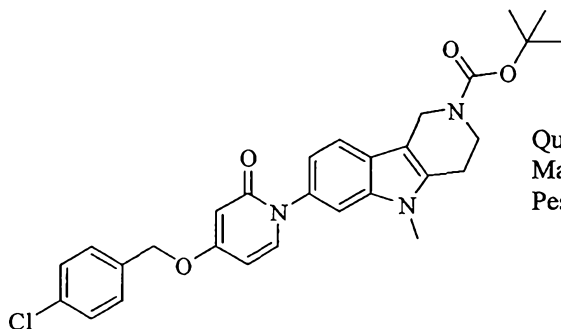
Peso Molecular: 526,38

5-metil-7-(2-oxo-4-(4-(trifluormetil)benzilóxi)piridin-1(2*H*)-il)-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de *terc*-butila (73 mg, 0,13 mmol) foi dissolvido em MeOH (0,5 mL) e HCl 2 N em Et₂O (3 mL) foi adicionado. A mistura prosseguiu por 3 horas. A mistura foi concentrada e purificada por HPLC preparativa. A conversão ao sal de HCl (HCl 2 N/Et₂O) forneceu o composto do título (26 mg, 38%) como um sólido amarelo: mp 311–315 °C; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,77 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,71 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,65 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,09 (dd, *J* = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 6,38 (dd, *J* = 7,6, 2,7 Hz, 1H), 6,17 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,71 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,24 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H); ESI MS *m/z* 454 [*M* + *H*]⁺; HPLC (Método B) >99% (AUC), *t_R* = 14,2 min.

15 EXEMPLO 8

Preparação de dicloreto de 4-(4-clorobenzilóxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona

a) 7-(4-(4-clorobenzilóxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-5-metil-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de *terc*-butila



Química: $C_{29}H_{30}ClN_3O_4$

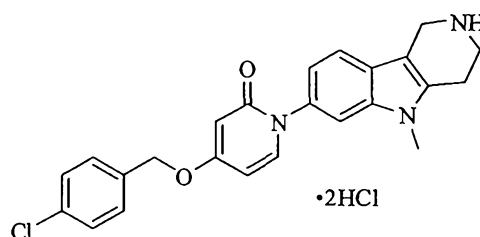
Massa Exata: 519,19

Peso Molecular: 520,02

20 O composto foi preparado a partir de 7-bromo-5-metil-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de *terc*-butila (200 mg, 0,548

mmol) e 4-(4-clorobenzilóxi)piridin-2(1*H*)-ona (129 mg, 0,548 mmol) de acordo com o procedimento do Exemplo 1 (etapa c). A purificação por cromatografia rápida em coluna (sílica-gel, hexanos/EtOAc, 100:0 até 80:20 até 50:50 até 25:75, em seguida, 0:100) forneceu o composto do título (143 mg, 50%) como um sólido amarelo: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,43–7,29 (m, 6H), 7,01 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,05–6,02 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,64 (br s, 2H), 3,84 (br s, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,82 (br s, 2H), 1,50 (s, 9H).

b) Dicloreto de 4-(4-clorobenzilóxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido [4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2-(1*H*)-ona



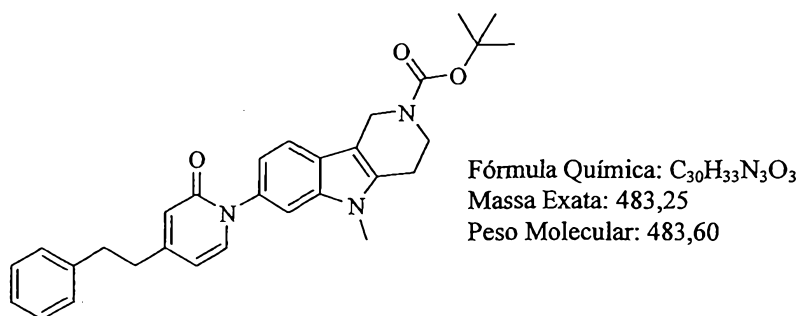
Fórmula Química: C₂₄H₂₄Cl₃N₃O₂
 Massa Exata: 491,09
 Peso Molecular: 492,83

tert-butil-7-(4-(4-clorobenzilóxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-5-metil-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato (143 mg, 0,275 mmol) foi dissolvido em MeOH (1 mL) e HCl 2 N em Et₂O (5 mL) foi adicionado. A reação prosseguiu por 3 horas. O precipitado resultante foi coletado por filtração e lavado com Et₂O para fornecer o composto do título (95 mg, 71%) como um sólido amarelo: mp 305–310°C dec; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,54 (br s, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,51 (s, 5H), 6,99 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,12 (dd, *J* = 7,8, 2,7 Hz, 1H), 5,99 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,33 (br s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,52–3,48 (m, 2H), 3,12–3,08 (m, 2H); ESI MS *m/z* 420 [M + H]⁺; HPLC (Método B) 97% (AUC), *t_R* = 13,99 min.

EXEMPLO 9

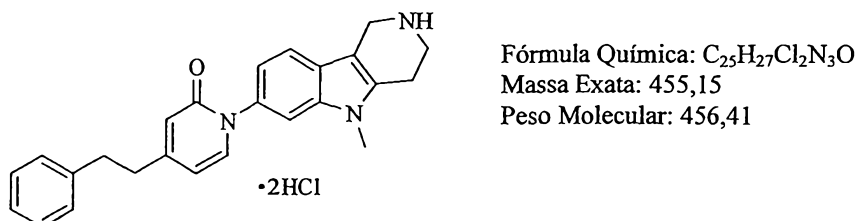
Preparação de dicloreto de 1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*] indol-7-il)-4-fenetilpiridin-2(1*H*)-ona

a) 5-metil-7-(2-oxo-4-fenetilpiridin-1(2*H*)-il)-3,4-di-hidro-1*H*-pirido [4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de *tert*-butila



O composto foi preparado a partir de 7-bromo-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de *tert*-butila (200 mg, 0,548 mmol) e 4-fenetilpiridin-2(1H)-ona (109 mg, 0,548 mmol) de acordo com o procedimento do Exemplo 1 (etapa c). A purificação por cromatografia rápida em coluna (sílica-gel, hexanos/EtOAc, 100:0 até 80:20 até 50:50 até 25:75, em seguida, 0:100) forneceu o composto do título (126 mg, 48%) como um sólido amarelo: 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,34–7,30 (m, 4H), 7,24–7,20 (m, 3H, parcialmente encoberto pelo solvente), 7,03 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,10 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 4,65 (br s, 2H), 3,84 (br s, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,98–2,93 (m, 2H), 2,84–2,81 (m, 4H), 1,51 (s, 9H).

b) Dicloreto de 1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b] indol-7-il)-4-fenetilpiridin-2(1H)-ona



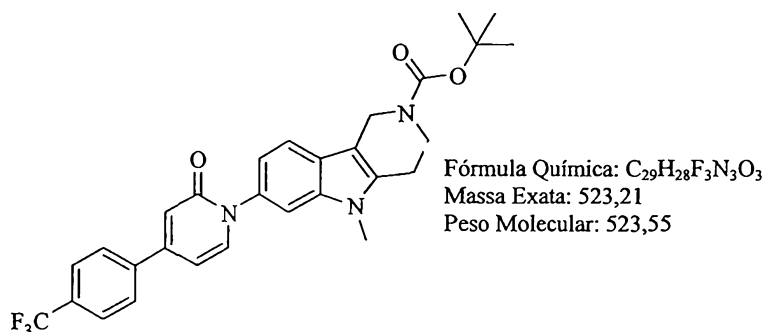
5-metil-7-(2-oxo-4-fenetilpiridin-1(2H)-il)-3,4-di-hidro-1H-pirido [4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de *tert*-butila (120 mg, 0,248 mmol) foi dissolvido em MeOH (1,5 mL) e HCl 2 N em Et_2O (5 mL) foi adicionado. A reação prosseguiu por 3 horas. O precipitado resultante foi coletado por filtração e lavado com Et_2O para fornecer o composto do título (90 mg, 80%) como um sólido amarelo: mp 282–286°C; 1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,70 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,33–7,26 (m, 4H), 7,22 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 6,59–6,56 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,70 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,24 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,04–3,01

(m, 2H), 2,98–2,95 (m, 2H); ESI MS m/z 384 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) >99% (AUC), $t_R = 13,3$ min.

EXEMPLO 10

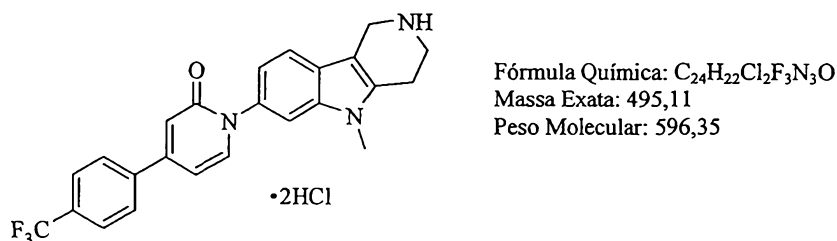
Preparação de dicloreto de 1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(4-(trifluormetil)fenil)piridin-2(1H)-ona

a) 5-metil-7-(2-oxo-4-(4-(trifluormetil)fenil)piridin-1(2H)-il)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de *terc*-butila



O composto foi preparado a partir de 7-bromo-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de *terc*-butila (153 mg, 0,418 mmol) e 4-(4-(trifluormetil)fenil)piridin-2(1H)-ona (100 mg, 0,418 mmol) de acordo com o procedimento do Exemplo 1 (etapa c). A purificação por cromatografia rápida em coluna (sílica-gel, hexanos/EtOAc, 100:0 até 80:20 até 50:50 até 25:75, em seguida, 0:100) forneceu o composto do título (98 mg, 45%) como um sólido amarelo/verde: 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,75 (s, 4H), 7,57–7,53 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,09 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,50 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,86 (br s, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,84 (br s, 2H), 1,51 (s, 9H).

b) Dicloreto de 1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(4-(trifluormetil)fenil)piridin-2(1H)-ona



5-metil-7-(2-oxo-4-(4-(trifluormetil)fenil)piridin-1(2H)-il)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de *terc*-butila (95 mg, 0,18

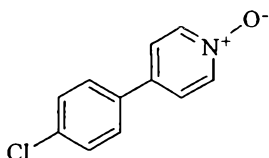
mmol) foi dissolvido em MeOH (2 mL) e HCl 2 N em Et₂O (10 mL) foi adicionado. A reação prosseguiu por 3 horas. O precipitado resultante foi coletado por filtração e lavado com Et₂O para fornecer o composto do título (45 mg, 50%) como um sólido amarelo-claro: mp 318–323°C; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,95 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,84 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,81 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,14 (dd, *J* = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,68 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,22 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H); ESI MS *m/z* 424 [*M* + *H*]⁺; HPLC (Método B) 97,6% (AUC), *t_R* = 13,9 min.

10 EXEMPLO 11

Preparação de dicloreto de 4-(4-clorofenil)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona

a) 1-Óxido de 4-(4-clorofenil)piridina

Número de Registro Beilstein 5510914



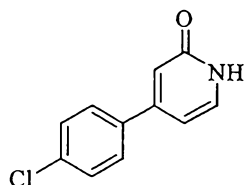
Fórmula Química: C₁₁H₈ClNO

Massa Exata: 205,03

Peso Molecular: 205,64

15 4-cloropiridin-*N*-óxido (1,5 g, 12 mmols), ácido 4-clorofenilborônico (2,7 g, 17 mmols) e K₂CO₃ (4,78 g, 34,6 mmols) foram suspensos em DMSO (15 mL) e [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) (Pd-Cl₂(dppf)) (225 mg, 0,276 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi colocada sob vácuo durante 20 minutos e depois lavada com N₂. Este processo
20 foi repetido e a mistura de reação foi aquecida a 120°C por 3 h, resfriada e dividida entre acetato de etila e salmoura. A fase aquosa foi removida e a fase orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada à secura. A purificação por cromatografia rápida em coluna (sílica-gel, hexanos/EtOAc, 100:0 até 80:20 até 50:50 até 25:75, seguida por cloreto de metileno/MeOH 100:0 até 95:5, em seguida, 90:10) forneceu o com-
25 posto do título (1,05 g, 44%) como um sólido cinza: ¹H RMN (300 MHz, CD-Cl₃) δ 8,26 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,58–7,43 (m, 6H)

b) 4-(4-clorofenil)piridin-2(1*H*)-ona

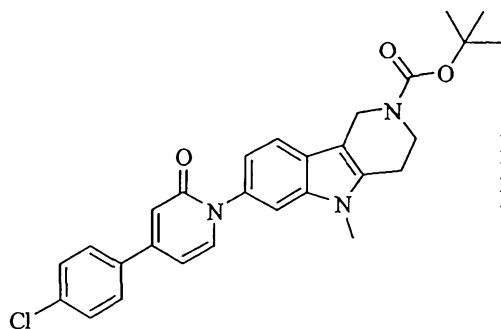
Fórmula Química: $C_{11}H_8ClNO$

Massa Exata: 205,03

Peso Molecular: 205,64

1-óxido de 4-(4-clorofenil)piridina (1,04 g, 5,07 mmols) e anidrido acético (25 mL) foram aquecidos até o refluxo por 24 horas. A mistura foi então concentrada e NaOH 1 N (10 mL) em MeOH (10 mL) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida até o refluxo por 1 hora, em seguida, resfriada, concentrada e purificada por cromatografia rápida em coluna (sílica-gel, cloreto de metileno/MeOH 100:0 até 98:2 até 95:5, em seguida, 90:10) fornecendo o composto do título (500 mg, 48%) como um sólido esbranquiçado: 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11,64 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 6,9, 1,8 Hz, 1H)

c) 7-(4-(4-clorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metil-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-2(5H)-carboxilato de *terc*-butila

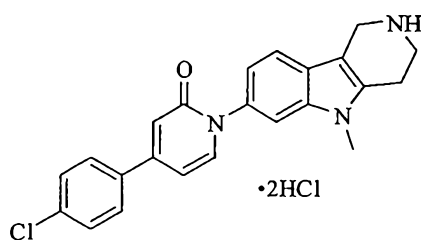
Fórmula Química: $C_{28}H_{28}ClN_3O_3$

Massa Exata: 489,18

Peso Molecular: 489,99

O composto foi preparado a partir de 7-bromo-5-metil-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-2(5H)-carboxilato de *terc*-butila (250 mg, 0,685 mmol) e 4-(4-clorofenil)piridin-2(1H)-ona (100 mg, 0,418 mmol) de acordo com o procedimento do Exemplo 1 (etapa c). A purificação por cromatografia rápida em coluna (sílica-gel, hexanos/EtOAc, 100:0 até 80:20 até 50:50 até 25:75, em seguida, 0:100) forneceu o composto do título (59 mg, 18%) como um sólido, que continha uma impureza: ESI MS m/z 490 $[M + H]^+$.

d) Dicloreto de 4-(4-clorofenil)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2-(1H)-ona

Fórmula Química: $C_{23}H_{22}Cl_3N_3O$

Massa Exata: 461,08

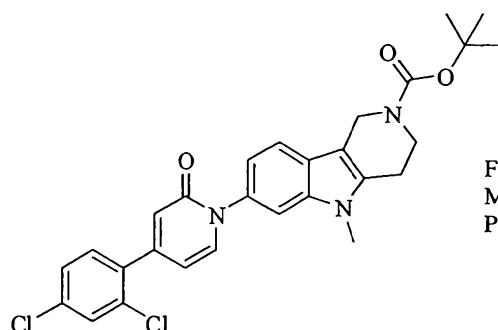
Peso Molecular: 462,80

7-(4-(4-clorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metil-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de *terc*-butila (59mg, 0,12 mmol) foi dissolvido em MeOH (0,5 mL) e HCl 2 N em Et₂O (3 mL) foi adicionado. A reação prosseguiu por 3 horas. A mistura foi concentrada e purificada por HPLC preparativa. A conversão ao sal de HCl (HCl 2 N em Et₂O) forneceu o composto do título (22 mg, 40%) como um sólido amarelo-claro: ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,80–7,78 (m, 3H), 7,66 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,58–7,57 (m, 3H), 7,16 (dd, *J* = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 7,1, 1,9 Hz, 1H), 6,17 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,72 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,25 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H); ESI MS *m/z* 390 [*M* + *H*]⁺; HPLC (Método B) 98,2% (AUC), *t_R* = 16,3 min.

EXEMPLO 12

Preparação de dicloreto de 4-(2,4-diclorofenil)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona

a) 7-(4-(2,4-diclorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metil-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de *terc*-butila

Fórmula Química: $C_{28}H_{27}Cl_2N_3O_3$

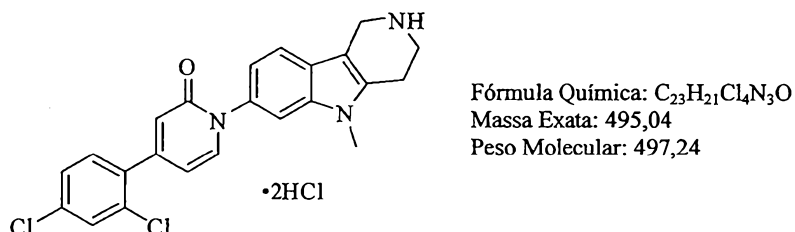
Massa Exata: 523,14

Peso Molecular: 524,44

O composto foi preparado a partir de 7-bromo-5-metil-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de *terc*-butila (200 mg, 0,548 mmol) e 4-(2,4-diclorofenil)piridin-2(1H)-ona (132 mg, 0,548 mmol) de acordo com o procedimento do Exemplo 1 (etapa c). A purificação por cromatografia rápida em coluna (sílica-gel, hexanos/EtOAc, 100:0 até 80:20 até 50:50, em seguida, 25:75) forneceu o composto do título (56 mg, 20%) como um sólido

amarelo: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,56–7,52 (m, 2H), 7,47 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,39–7,32 (m, 3H), 7,10 (br s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,35 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,85 (br s, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,84 (br s, 2H), 1,51 (s, 9H).

b) Dicloreto de 4-(2,4-diclorofenil)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-
5 1H-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2-(1H)-ona

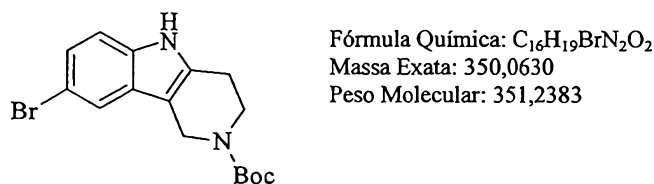


7-(4-(2,4-diclorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metil-3,4-di-hidro-
1H-pirido[4,3-*b*]indol-2(5H)-carboxilato de *terc*-butila (56mg, 0,11 mmol) foi
dissolvido em MeOH (1 mL) e HCl 2 N em Et₂O (5 mL) foi adicionado. A re-
ação prosseguiu por 3 horas. A mistura foi concentrada e purificada por H-
10 PLC preparativa. A conversão ao sal de HCl (HCl 2 N em Et₂O) forneceu o
composto do título (22 mg, 42%) como um sólido amarelo: mp 321–324°C;
 ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,80 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,68 (d,
 $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,13 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,73 (s,
1H), 6,61 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,72 (t, $J = 6,0$ Hz,
15 2H), 3,26 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H); ESI MS m/z 424 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (Método B)
>99% (AUC), $t_R = 14,1$ min.

EXEMPLO 13

Preparação de cloreto de 4-(benzilóxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H- pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona

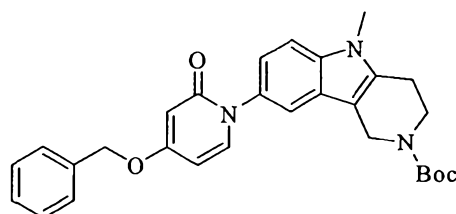
20 a) 8-bromo-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-2(5H)carboxilato de
terc-butila



A uma mistura de cloreto de 4-bromofenilidrizina (1,00 g, 4,47
mmols) e 4-oxopiperidino-1-carboxilato de *terc*-butila (0,89 g, 4,5 mmols)

foram adicionados EtOH (10 mL) e HCl conc. (3 mL). A mistura de reação foi aquecida a 90°C e agitada a 90°C, até a reação estar completa. Em seguida, a mistura foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂ (10 mL) e CH₃OH (5 mL). À solução acima foram adicionados Boc₂O (1,46 g, 6,69 mmols), TEA (0,94 mL, 6,7 mmols) e DMAP (55 mg, 0,45 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente até estar completa. A mistura foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂, lavado com H₂O e salmoura, seco sobre Na₂SO₄, filtrado e concentrado. A purificação por cromatografia rápida em coluna (sílica-gel, hexanos/EtOAc, 1:1) deu o composto do título (1.12 g, 72%) como uma espuma amarela: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,89 (br s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,17–7,24 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,81 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 1,5 (s, 9H); ESI MS *m/z* 351 [M + H]⁺.

b) 8-4-(benzilóxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-5-metil-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2-(5*H*)-carboxilato de *terc*-butila



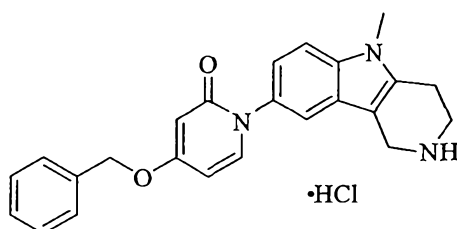
Fórmula Química: C₂₉H₃₁N₃O₄
 Massa Exata: 485,2315
 Peso Molecular: 485,5741

A uma solução de 8-bromo-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de *terc*-butila (0,53g, 1,5 mmol) em DMF (6 mL) foi adicionado NaH (60% de dispersão de peso em óleo mineral, 91 mg, 2,3 mmols) e CH₃I (0,14 mL, 2,3 mmols). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente até a reação estar completa. Então, a reação foi resfriada bruscamente com H₂O e extraída com CH₂Cl₂. A fração orgânica foi lavada com H₂O e 5% de LiCl, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada para fornecer 8-bromo-5-metil-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de *terc*-butila, que foi utilizado diretamente sem purificação.

A uma mistura de 8-bromo-5-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2 (5*H*)-carboxilato de *terc*-butila (0,48 g, 1,3 mmol), 4-(benzilóxi)piridin-2(1*H*)-ona (264 mg, 1,31 mmol), 8-hidroxiquinolina (29 mg, 0,20 mmol), K₂CO₃ (217 mg, 1,57 mmol) e CuI (38 mg, 0,20 mmol) foi adicionado DMSO (5 mL). A mistura de reação foi degaseificada e preenchida novamente com

N₂. A mistura de reação foi aquecida a 130°C e agitada a 130°C durante a noite. Depois de ser resfriada, a mistura foi filtrada através de uma camada de Celite. O filtrado foi diluído com CH₂Cl₂, lavado com H₂O e 5% de LiCl, seco sobre Na₂SO₄, filtrado e concentrado. A purificação por cromatografia rápida em coluna (sílica-gel, 5% de CH₃OH em CH₂Cl₂) forneceu o composto do título (0.28 g, 44%) como um sólido amarelo: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,36–7,29 (m, 8H), 7,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,09 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,03 (dd, *J* = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,82 (m, 2H), 1,49 (s, 9H); ESI MS *m/z* 486 [M + H]⁺.

c) Cloreto de 4-(benzilóxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido [4,3-*b*]indol-8-il)piridin-2(1*H*)-ona

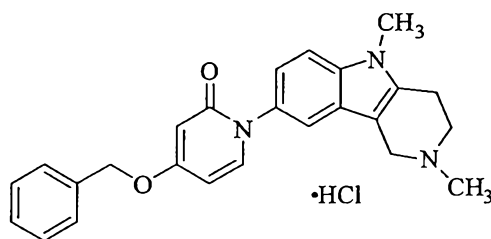


Fórmula Química: C₂₄H₂₄ClN₃O₂
 Massa Exata: 421,16
 Peso Molecular: 421,92

A uma solução de 8-(4-(benzilóxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-5-metil-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2-(5*H*)-carboxilato de *tert*-butila (180 mg, 0,37 mmol) em CH₃OH (2 mL) foi adicionado HCl 1 N em Et₂O (2 mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente até a reação estar completa. O sólido resultante foi seco sob vácuo para fornecer o composto do título (142 mg, 91%) como um sólido amarelo: mp 280–285°C (decompor); ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,59 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,48–7,40 (m, 5H), 7,38–7,36 (m, 1H), 7,17 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 6,33 (dd, *J* = 7,5, 2,5 Hz, 1H), 6,16 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,67 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,21 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H); ESI MS *m/z* 386 [M + H]⁺; HPLC (Método B) 98,8% (AUC), *t_R* = 12,9 min.

EXEMPLO 14

Preparação de cloreto de 4-(benzilóxi)-1-(2,5-dimetil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-8-il)piridin-2(1*H*)-ona

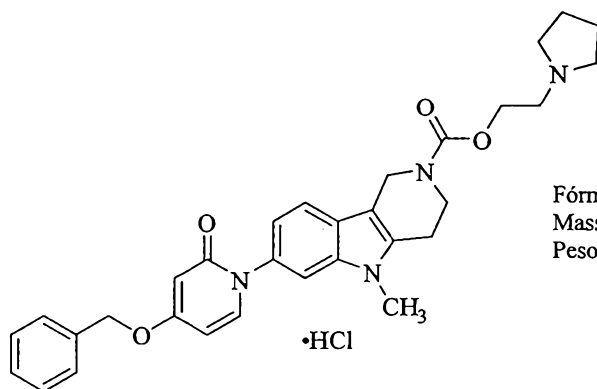


Fórmula Química: $C_{25}H_{26}ClN_3O_2$
 Massa Exata: 435,17
 Peso Molecular: 435,95

A uma solução de 4-(benzilóxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il)piridin-2(1H)-ona (100 mg, 0,26 mmol) em CH_3OH (3 mL) foram adicionados formaldeído (30 μL , 0,29 mmol) e $NaBH(OAc)_3$ (110 mg, 0,52 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente até a reação estar completa. Em seguida a mistura foi concentrada e o resíduo foi dissolvido com CH_2Cl_2 . A fração orgânica foi lavada com H_2O e 5% de $LiCl$, seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. A purificação por cromatografia rápida em coluna (sílica-gel, 10% de CH_3OH em CH_2Cl_2) deu 4-(benzilóxi)-1-(2,5-dimetil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-il)piridin-2(1H)-ona (102 mg, 98%) como um sólido amarelo: A base livre foi convertida no sal de HCl para dar o composto do título (100 mg, 27%) como um sólido amarelo: mp 264–268 °C (decompor); 1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,26 (s, 1H), 7,56–7,36 (m, 8H), 7,10 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 6,10 (dd, $J = 7,5, 3,0$ Hz, 1H), 5,97 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,58 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,97 (s, 3H); ESI MS m/z 400 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) > 99% (AUC), $t_R = 12,9$ min.

EXEMPLO 15

Preparação de cloreto de 2-(pirrolidin-1-il)etil-7-4-(benzilóxi)-2 oxopiridin-1(2H)-5-metil-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato

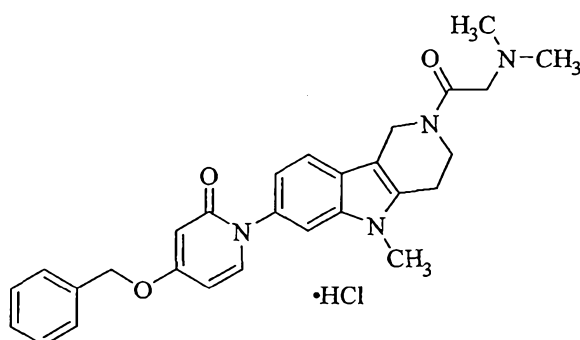


Fórmula Química: $C_{31}H_{35}ClN_4O_4$
 Massa Exata: 562,23
 Peso Molecular: 563,09

hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona (100 mg, 0,24 mmol) em DMSO (2 mL) foram adicionados cloreto de 1-(2-cloroetil)pirrolidina (53 mg, 0,29 mmol) e Cs₂CO₃ (313 mg, 1,06 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente sob Ar até a reação estar completa. A reação foi resfriada bruscamente com água e extraída com CH₂Cl₂. A fração orgânica foi lavada com H₂O e 5% de LiCl, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. A purificação por cromatografia rápida em coluna (sílica-gel, 5% de CH₃OH em CH₂Cl₂) deu 2-(pirrolidin-1-il)etil-7-4-(benzilóxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-5-metil-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato (56 mg, 44%) como uma espuma amarela. A base livre foi convertida no sal de HCl para dar o composto do título (44 mg, 73%) como um sólido amarelo: mp 95–97 °C; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,78–7,75 (m, 1H), 7,57–7,54 (m, 1H), 7,49–7,37 (m, 6H), 7,04–7,01 (m, 1H), 6,55–6,52 (m, 1H), 6,33–6,31 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,80–4,73 (m, 2H), 4,49–4,48 (m, 2H), 3,94–3,93 (m, 2H), 3,82–3,72 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,58–3,57 (m, 2H), 3,20–3,14 (m, 2H), 2,98–2,94 (m, 2H), 2,15–1,99 (m, 4H); ESI MS *m/z* 527 [M + H]⁺; HPLC (Método B) > 99 % (AUC), *t_R* = 13,8 min.

EXEMPLO 16

Preparação de cloreto de 4-(benzilóxi)-1-(2-(2-(dimetilamino)acetil)-5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona



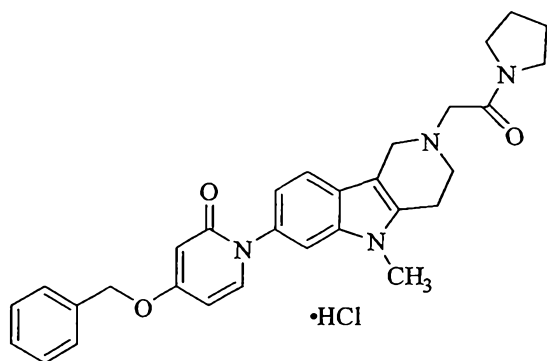
Fórmula Química: C₂₈H₃₁ClN₄O₃
 Massa Exata: 506,21
 Peso Molecular: 507,02

A uma solução de 4-benzilóxi-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona (100 mg, 0,26 mmol) em CH₂Cl₂ (2 mL) foram adicionados cloreto de 2-cloroacetila (29 µL, 0,36 mmol) e Et₃N (0,1 mL, 0,7 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente até a reação estar completa. Depois que o solvente foi removido, o resí-

duo foi dissolvido em DMF. À solução de DMF foram adicionados (CH₃)₂NH (64 µL, 1,2 mmol) e K₂CO₃ (166 mg, 1,2 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 70°C e agitada a 70°C, até a reação estar completa. Depois de ser resfriada, a reação foi resfriada bruscamente com água e extraída com CH₂Cl₂. A fração orgânica foi lavada com H₂O e 5% de LiCl, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. A purificação por cromatografia rápida em coluna (sílica-gel, 10% de CH₃OH em CH₂Cl₂) deu 4-(benzilóxi)-1-(2-(2-(dimetilamino)acetil)-5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il) piridin-2(1H)-ona (58 mg, 51%) como uma espuma amarela. A base livre foi convertida no sal de HCl para dar o composto do título (31 mg, 50%) como um sólido amarelo e como uma mistura de rotâmeros: mp 135–140 °C; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,75–7,71 (m, 1H), 7,59–7,55 (m, 1H), 7,49–7,37 (m, 6H), 7,05–7,01 (m, 1H), 6,49–6,45 (m, 1H), 6,28–6,26 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,87 (br s, 1H), 4,69 (br s, 1H), 4,44–4,41 (m, 2H), 4,11–4,07 (m, 1H), 3,85–3,82 (m, 1H), 3,70 (2 × s, 3H), 3,06–2,92 (m, 2H), 2,97–2,94 (2 × s, 6H); ESI MS *m/z* 471 [M + H]⁺; HPLC (Método B) 97,0 % (AUC), *t_R* = 13,2 min.

EXEMPLO 17

Preparação de cloreto de 4-(benzilóxi)-1-(5-metil-2-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridino-2(1H)-ona



Fórmula Química: C₃₀H₃₃ClN₄O₃

Massa Exata: 532,22

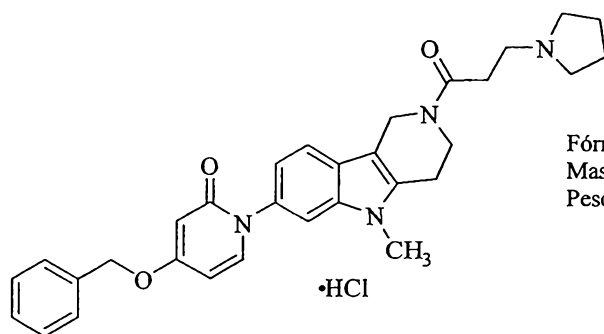
Peso Molecular: 533,06

A uma solução de 4-benzilóxi-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (100 mg, 0,26 mmol) em DMF (3 mL) foram adicionados 2-cloro-1-(pirrolidin-1-il)etanona (77 mg, 0,52 mmol) e K₂CO₃ (72 mg, 0,52 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 70°C e agitada a 70°C, até a reação estar completa. Depois de ser resfriada, a reação foi

resfriada bruscamente com água e extraída com CH₂Cl₂. A fração orgânica foi lavada com H₂O e 5% de LiCl, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. A purificação por cromatografia rápida em coluna (sílica-gel, 5% de CH₃OH em CH₂Cl₂) deu 4-(benzilóxi)-1-(5-metil-2-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridino-2(1*H*)-ona (35 mg, 27%) como uma espuma amarela. A base livre foi convertida no sal de HCl para dar o composto do título (30 mg, 80%) como um sólido amarelo: mp 162–166°C; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,60 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,49–7,35 (m, 6H), 7,06 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 6,33 (dd, *J* = 7,5, 3,0 Hz, 1H), 6,16 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,80 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,00–3,98 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,68–3,65 (m, 1H), 3,54 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,49–3,45 (m, 2H), 3,35–3,33 (m, 2H), 2,05–1,92 (m, 4H); ESI MS *m/z* 497 [M + H]⁺; HPLC (Método B) 97,9 % (AUC), *t_R* = 13,4 min.

EXEMPLO 18

Preparação de cloreto de 4-(benzilóxi)-1-(5-metil-2-(3-(pirrolidin-1-il) propanoíl)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridino-2(1*H*)-ona



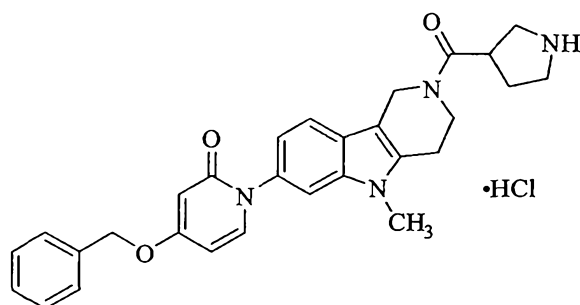
Fórmula Química: C₃₁H₃₅ClN₄O₃
 Massa Exata: 546,24
 Peso Molecular: 547,09

A uma solução de 4-benzilóxi-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridino-2(1*H*)-ona (100 mg, 0,26 mmol) em DMF (3 mL) foram adicionados hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N'*-tetrametilurônio (HATU) (148 mg, 0,389 mmol), cloreto de ácido 3-(pirrolidin-1-il)propanoico (56 mg, 0,31 mmol) e Et₃N (73 µL, 0,52 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente sob Ar até a reação estar completa. A reação foi resfriada bruscamente com água e extraída com CH₂Cl₂. A fração orgânica foi lavada com H₂O e 5% de LiCl, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. A purificação por cromatografia rápida em coluna (síli-

ca-gel, 5% de CH₃OH em CH₂Cl₂) deu 4-(benzilóxi)-1-(5-metil-2-(3-(pirrolidin-1-il)propanoil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridino-2(1*H*)-ona como uma espuma amarela. A base livre foi convertida no sal de HCl para dar o composto do título (75 mg, 86%) como um sólido amarelo: mp 110–115°C; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,79–7,76 (m, 1H), 7,61–7,55 (m, 1H), 7,49–7,36 (m, 6H), 7,05–7,02 (m, 1H), 6,55–6,52 (m, 1H), 6,33–6,32 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,06 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,94 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,70–3,69 (m, 5H), 3,54–3,50 (m, 2H), 3,18–2,89 (m, 8H), 2,18–2,04 (m, 4H); ESI MS *m/z* 511 [M + H]⁺; HPLC (Método B) 97,7 % (AUC), *t_R* = 13,6 min.

10 EXEMPLO 19

Preparação de cloreto de 4-(benzilóxi)-1-(5-metil-2-(pirrolidino-3-carbonil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona



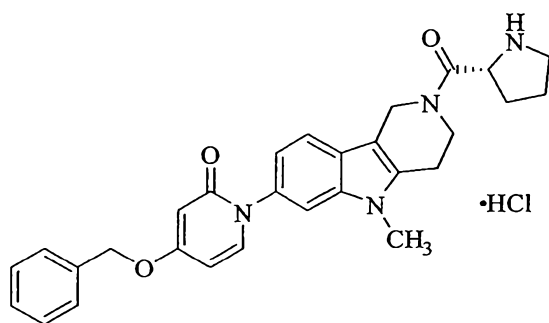
Fórmula Química: C₂₉H₃₁ClN₄O₃
 Massa Exata: 518,21
 Peso Molecular: 519,03

Seguindo o procedimento do Exemplo 18, mas substituindo cloreto de ácido 3-(pirrolidin-1-il)propanoico por ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidino-3-carboxílico, um sólido amarelo foi obtido com 78% de rendimento (118 mg). O sólido amarelo foi dissolvido em CH₃OH (3 mL) e foi tratado com HCl 1 N em Et₂O (2 mL). O sólido resultante foi isolado por filtração e seco sob vácuo para dar o composto do título (90 mg, 90%) como um pó verde-amarelo: ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,75–7,72 (m, 1H), 7,63–7,55 (m, 1H), 7,49–7,36 (m, 6H), 7,05–7,02 (m, 1H), 6,51–6,46 (m, 1H), 6,29–6,27 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,79–4,76 (m, 2H), 4,14–3,97 (m, 2H), 3,87–3,82 (m, 1H), 3,71–3,69 (m, 4H), 3,60–3,50 (m, 1H), 3,45–3,36 (m, 3H), 3,04–3,03 (m, 1H), 2,94–2,92 (m, 1H), 2,52–2,36 (m, 1H), 2,18–2,00 (m, 1H); ESI MS *m/z* 483 [M + H]⁺; HPLC (Método B) 98,1 % (AUC), *t_R* = 13,2 min.

25 EXEMPLO 20

Preparação de cloreto de (*R*)-4-(benzilóxi)-1-(5-metil-2-(pirrolidino-2-carbo-

nil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona



Fórmula Química: $C_{29}H_{31}ClN_4O_3$

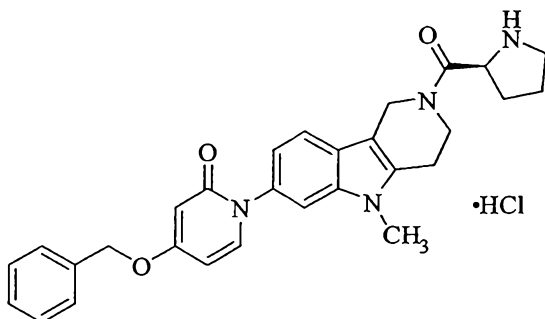
Massa Exata: 518,21

Peso Molecular: 519,03

Seguindo o procedimento do Exemplo 19, mas substituindo ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidino-3-carboxílico por ácido (*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidino-2-carboxílico, o composto do título (67 mg, 50%) foi obtido como um sólido amarelo e como uma mistura de rotâmeros: 1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,82–7,79 (m, 1H), 7,66–7,56 (m, 1H), 7,49–7,36 (m, 6H), 7,07–7,03 (m, 1H), 6,59–6,56 (m, 1H), 6,36 (dd, $J = 5,0, 2,5$ Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,82–4,81 (m, 2H), 4,14–4,05 (m, 1H), 3,97–3,95 (m, 1H), 3,71–3,69 (2 $\times$ s, 3H), 3,58–3,34 (m, 3H), 3,07–2,94 (m, 2H), 2,70–2,57 (m, 1H), 2,17–1,85 (m, 3H); ESI MS m/z 483 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) >99 % (AUC), $t_R = 13,3$ min.

EXEMPLO 21

Preparação de cloreto de (S)-4-(benzilóxi)-1-(5-metil-2-(pirrolidino-2-carbonil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona



Fórmula Química: $C_{29}H_{31}ClN_4O_3$

Massa Exata: 518,21

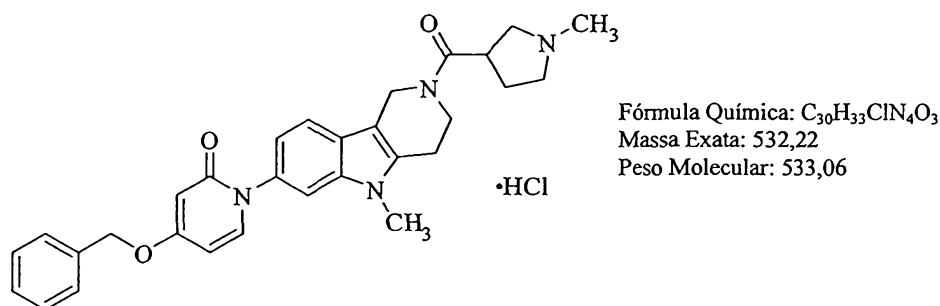
Peso Molecular: 519,03

Conforme o procedimento do Exemplo 20, mas substituindo ácido (*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidino-2-carboxílico por ácido (*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidino-2-carboxílico, o composto do título (47 mg, 72%) foi obtido como um sólido amarelo e como uma mistura de rotâmeros: 1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,82–7,79 (m, 1H), 7,66–7,56 (m, 1H), 7,49–7,36 (m,

6H), 7,07–7,03 (m, 1H), 6,59–6,56 (m, 1H), 6,36 (dd, $J = 5,0, 2,5$ Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,82–4,81 (m, 2H), 4,14–4,05 (m, 1H), 3,97–3,95 (m, 1H), 3,71–3,69 (2 × s, 3H), 3,58–3,34 (m, 3H), 3,07–2,94 (m, 2H), 2,70–2,57 (m, 1H), 2,17–1,85 (m, 3H); ESI MS m/z 483 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) >99 % (AUC), $t_R = 13,3$ min

EXEMPLO 22

Preparação de cloreto de 4-(benzilóxi)-1-(5-metil-2-(1-metilpirrolidino-3-carbonil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona

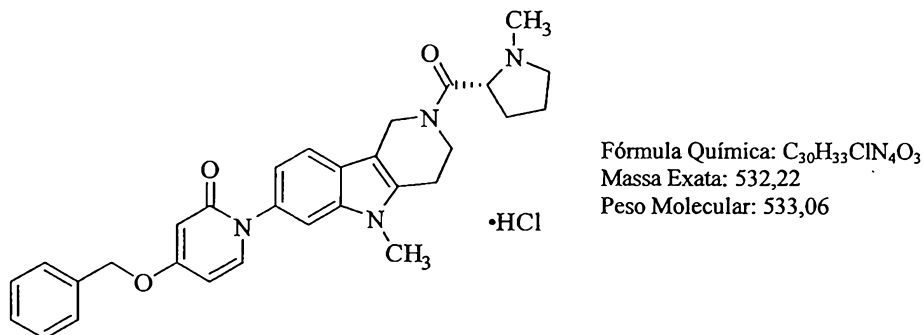


A uma solução de cloreto de 4-(benzilóxi)-1-(5-metil-2-(pirrolidino-3-carbonil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (105 mg, 0,197 mmol) em CH_3OH (3 mL) foram adicionados Et_3N (40 μL , 0,29 mmol), formaldeído (23 μL , 0,29 mmol) e $NaBH(OAc)_3$ (86 mg, 0,41 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente até a reação estar completa. A mistura foi concentrada e o resíduo foi dissolvido com CH_2Cl_2 . A fração orgânica foi lavada com H_2O e 5% de $LiCl$, seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. A purificação por cromatografia rápida em coluna (sílica-gel, 10% de CH_3OH em CH_2Cl_2) deu 4-(benzilóxi)-1-(5-metil-2-(1-metilpirrolidino-3-carbonil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (60 mg, 60%) como um sólido amarelo. A base livre foi convertida no sal de HCl para dar o composto do título (43 mg, 80%) como um sólido amarelo e como uma mistura de rotâmeros: mp 132–136°C; 1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,61–7,33 (m, 8H), 7,02–6,98 (m, 1H), 6,29–6,27 (m, 1H), 6,12–6,11 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,79–4,76 (m, 2H), 4,09–3,97 (m, 2H), 3,81–3,79 (m, 1H), 3,69–3,67 (m, 4H), 3,49–3,42 (m, 1H), 3,22–3,16 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,92–2,91 (m, 1H), 2,81–2,78 (2 × s, 3H), 2,52–2,36 (m, 1H), 2,18–2,00 (m, 1H); ESI MS m/z 497 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) 98,7 %

(AUC), $t_R = 13,6$ min.

EXEMPLO 23

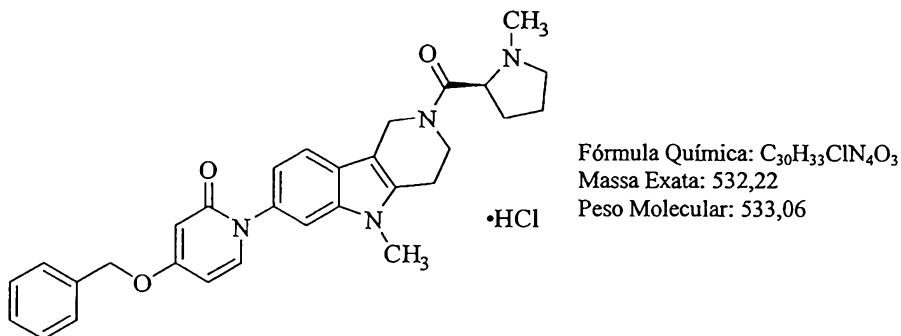
Preparação de cloreto de (R)-4-(benzilóxi)-1-(5-metil-2-(1-metilpirrolidino-2-carbonil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona



- 5 Conforme o procedimento do Exemplo 22, mas substituindo cloreto de 4-(benzilóxi)-1-(5-metil-2-(pirrolidino-3-carbonil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona por cloreto de (R)-4-(benzilóxi)-1-(5-metil-2-(pirrolidino-2-carbonil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona, o composto do título (80 mg, 67%) foi obtido como um
- 10 sólido amarelo e como uma mistura de rotâmeros: mp 158–162°C; 1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,61–7,33 (m, 8H), 7,03–6,99 (m, 1H), 6,30 (dd, $J = 7,5, 2,5$ Hz, 1H), 6,13 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,80–4,70 (m, 2H), 4,12–4,09 (m, 1H), 3,92–3,90 (m, 1H), 3,78–3,72 (m, 1H), 3,69–3,68 (2s, 3H), 3,49–3,42 (m, 1H), 3,28–3,20 (m, 1H), 3,07–3,00 (m, 2H), 2,96–2,94
- 15 (2s, 3H), 2,79–2,65 (m, 1H), 2,21–2,09 (m, 1H), 2,09–1,86 (m, 2H); ESI MS m/z 497 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) > 99 % (AUC), $t_R = 13,4$ min.

EXEMPLO 24

Preparação de cloreto de (S)-4-(benzilóxi)-1-(5-metil-2-(1-metilpirrolidino-2-carbonil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona

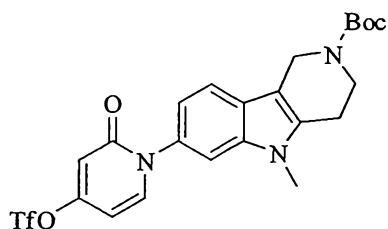


Conforme o procedimento do Exemplo 22, mas substituindo cloreto de 4-(benzilóxi)-1-(5-metil-2-(pirrolidino-3-carbonil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona por cloreto de (S)-4-(benzilóxi)-1-(5-metil-2-(pirrolidino-2-carbonil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona, o composto do título (40 mg, 61%) foi obtido como um sólido amarelo e como uma mistura de rotâmeros: mp 154–160°C; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,61–7,33 (m, 8H), 7,03–6,99 (m, 1H), 6,30 (dd, *J* = 7,5, 2,5 Hz, 1H), 6,13 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,80–4,70 (m, 2H), 4,12–4,09 (m, 1H), 3,92–3,90 (m, 1H), 3,78–3,72 (m, 1H), 3,69–3,68 (2s, 3H), 3,49–3,42 (m, 1H), 3,28–3,20 (m, 1H), 3,07–3,00 (m, 2H), 2,96–2,94 (2 × s, 3H), 2,79–2,65 (m, 1H), 2,21–2,09 (m, 1H), 2,09–1,86 (m, 2H); ESI MS *m/z* 497 [M + H]⁺; HPLC (Método B) 98,9 % (AUC), *t_R* = 13,3 min.

EXEMPLO 25

Preparação de cloreto de 1-(2,5-dimetil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(4-fluorfenil)piridino-2(1H)-ona

a) 5-metil-7-(2-oxo-4-(trifluormetilsulfonilóxi)piridino-1(2H)-il) 3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-2(5H)-carboxilato de *terc*-butila



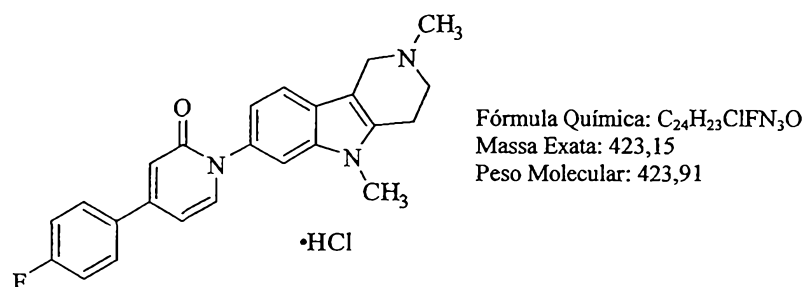
Fórmula Química: C₂₃H₂₄F₃N₃O₆S
 Massa Exata: 527,13
 Peso Molecular: 527,51

A uma solução de 7-(4-(benzilóxi)-2 oxopiridin-1(2H)-il)-5-metil-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-2(5H)-carboxilato de *terc*-butila (0,98g, 2,0 mmol) em CH₃OH (30 mL) foram adicionados 5% de Pd/C (0,3 g) e formato de amônio (0,32g, 5 mmols) sob atmosfera de Ar. A mistura de reação foi aquecida a 90°C e agitada a 90°C, até a reação estar completa. Depois de ser resfriada, a mistura de reação foi filtrada por meio de uma camada de Celite. O solvente foi concentrado para dar 7-(4-hidróxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metil-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-2(5H)-carboxilato de *terc*-butila que foi utilizado diretamente sem purificação.

A uma solução de 7-(4-hidróxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metil-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-2(5H)-carboxilato de *terc*-butila (800 mg, 2,02

mmols) em THF (10 mL) foi adicionado $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ (2,6 mL, 2,6 mmols) seguido por $\text{PhN}(\text{Tf})_2$ (0,94g, 2,6 mmols) sob atmosfera de Ar. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente até a reação estar completa. Em seguida, a mistura foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida em coluna (sílica-gel, hexanos/EtOAc, 1:1) para dar o composto do título (0,42 g, 40%) como um sólido branco: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,57–7,53 (m, 2H), 7,30 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,02–6,99 (m, 1H), 6,60 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 6,27 (dd, $J = 7,8, 2,7$ Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,84 (m, 2H), 1,51 (s, 9H); ESI MS m/z 528 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

b) Cloreto de 1-(2,5-dimetil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(4-fluorfenil)piridino-2(1H)-ona



A uma solução de 5-metil-7-(2-oxo-4-(trifluorometilsulfonilóxi)piridin-1-(2H)-il)3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de *tert*-butila (100 mg, 0,19 mmol) em DMSO (2 mL) foi adicionado o ácido 4-fluorfenilborônico (66 mg, 0,48 mmol), K_2CO_3 (66 mg, 0,48 mmol) e $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (14 mg, 0,019 mmol). A mistura de reação foi desgaseificada e repleta com N_2 . A mistura de reação foi agitada a 80°C em um banho de óleo pré-aquecido durante duas horas. Após o resfriamento, a reação foi resfriada bruscamente com água e extraída com CH_2Cl_2 . A fração orgânica foi lavada com H_2O e 5% de LiCl , seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. A purificação por cromatografia rápida em coluna (sílica-gel, 5% de CH_3OH em CH_2Cl_2) deu um sólido amarelo (120 mg, >100%). O sólido foi dissolvido em CH_3OH (2 mL) e foi tratado com HCl 1 N em Et_2O (1,9 mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente até a reação estar completa. Depois que o solvente foi removido, o sólido resultante foi dissolvido em CH_3OH (3 mL). Et_3N (40 μL), formaldeído (22 μL , 0,29 mmol) e $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$

foram adicionados sequencialmente. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente até a reação estar completa. O solvente foi removido e o resíduo foi dissolvido com CH₂Cl₂. A fração orgânica foi lavada com H₂O e 5% de LiCl, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. A purificação por

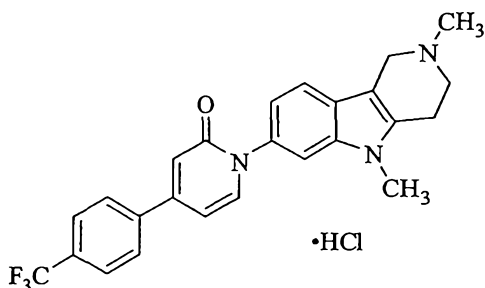
5 cromatografia rápida em coluna (sílica-gel, 5% de CH₃OH em CH₂Cl₂) deu 1-(2,5-dimetil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(4-fluorfenil) piridin-2(1*H*)-ona (37 mg 50% de rendimento por três etapas) como um sólido amarelo. A base livre foi convertida no sal de HCl para dar o composto do

10 título (36.5 mg, 91%) como um sólido amarelo: mp 276–280 °C (decompor); ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,82–7,79 (m, 2H), 7,75 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,29–7,25 (m, 2H), 7,14 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,82 (dd, *J* = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 4,77 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 4,41 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 3,93–3,90 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,66–3,60 (m, 1H), 3,27 (m, 2H), 3,15 (s, 3H); ESI MS *m/z* 388

15 [M + H]⁺; HPLC (Método B) 98,1 % (AUC), *t_R* = 12,8 min.

EXEMPLO 26

Preparação de cloreto de 1-(2,5-dimetil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(4-(trifluormetilfenil)piridin-2(1*H*)-ona



Fórmula Química: C₂₅H₂₃ClF₃N₃O
 Massa Exata: 473,15
 Peso Molecular: 473,92

Conforme o procedimento do Exemplo 25 (etapa b), mas substituindo ácido 4-fluorfenilborônico por ácido 4-trifluormetilfenilborônico, o composto do título (47 mg, 53%) foi obtido como um sólido amarelo: mp 270–274°C; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,95 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,80 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 4,78 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 4,41 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 3,93–3,90 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,66–3,60 (m, 1H), 3,27 (m, 2H), 3,15 (s, 3H); ESI

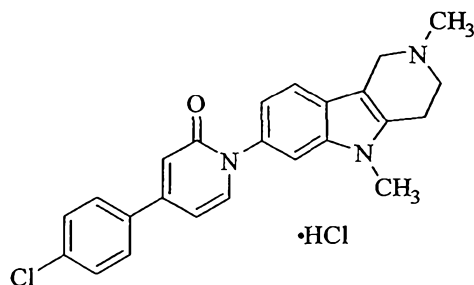
20

25

MS m/z 438 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) >99 % (AUC), t_R = 13,8 min.

EXEMPLO 27

Preparação de cloreto de 4-(4-clorofenil)-1-(2,5-dimetil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-piridin-2(1H)-ona

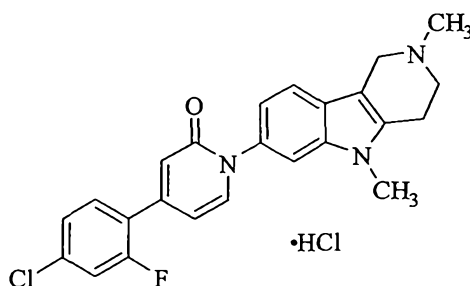


Fórmula Química: $C_{24}H_{23}Cl_2N_3O$
 Massa Exata: 439,12
 Peso Molecular: 440,36

- 5 Conforme o procedimento do Exemplo 25 (etapa b), mas substituindo ácido 4-fluorfenilborônico por ácido 4-clorofenilborônico, o composto do título (55 mg, 65%) foi obtido como um sólido amarelo: mp 276–280°C; 1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,77–7,75 (m, 3H), 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,56–7,54 (m, 2H), 7,15 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,93–3,90 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,66–3,60 (m, 1H), 3,27 (m, 2H), 3,15 (s, 3H); ESI MS m/z 404 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) 98 % (AUC), t_R = 13,4 min.

EXEMPLO 28

- 15 Preparação de cloreto de 4-(4-cloro-2-fluorfenil)-1-(2,5-dimetil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-piridin-2(1H)-ona



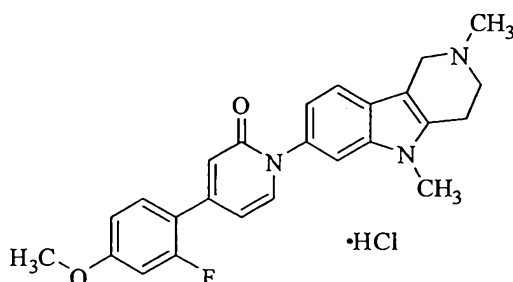
Fórmula Química: $C_{24}H_{22}Cl_2FN_3O$
 Massa Exata: 457,11
 Peso Molecular: 458,36

- 20 Conforme o procedimento do Exemplo 25 (etapa b), mas substituindo ácido 4-fluorfenilborônico por ácido 4-cloro-2-fluorfenilborônico, o composto do título (20 mg, 32%) foi obtido como um sólido amarelo: mp 270–274°C; 1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,76 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,66–7,57 (m, 2H), 7,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,42–7,39 (m, 2H), 7,15 (dd, J = 8,5,

2,0 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,73–6,71 (m, 1H), 4,77 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 4,41 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,93–3,90 (m, 1H), 3,76(s, 3H), 3,64–3,61 (m, 1H), 3,27 (m, 2H), 3,15 (s, 3H); ESI MS m/z 422 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) >99% (AUC), $t_R = 12,9$ min.

5 EXEMPLO 29

Preparação de cloreto de 1-(2,5-dimetil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(2-flúor-4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona



Fórmula Química: $C_{25}H_{25}ClFN_3O_2$
 Massa Exata: 453,16
 Peso Molecular: 453,94

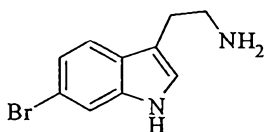
Conforme o procedimento do Exemplo 25 (etapa b), mas substituindo ácido 4-fluorfenilborônico por ácido 2-flúor-4-metoxifenilborônico, o composto do título (46 mg, 53%) foi obtido como um sólido amarelo: mp 280–282°C; 1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,72 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,63–7,56 (m, 3H), 7,15 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 6,92 (dd, $J = 8,5, 2,5$ Hz, 1H), 6,87 (dd, $J = 13,0, 2,0$ Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,76 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,77 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 4,41 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,94–3,90 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,66–3,60 (m, 1H), 3,27 (m, 2H), 3,15 (s, 3H); ESI MS m/z 418 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) >99 % (AUC), $t_R = 12,9$ min.

EXEMPLO 30

Preparação de cloreto de 4-(benzilóxi)-1-(2,9-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona

20 a) 2-(6-Bromo-1H-indol-3-il)etanamina

Número do registro de Beilstein: 6056308



Fórmula Química: $C_{10}H_{11}BrN_2$
 Massa Exata: 238,01
 Peso Molecular: 239,11

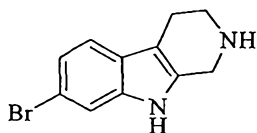
Cloreto de 3-bromofenilidrazina (20,0 g, 85,8 mmols) reagiu conforme o procedimento previsto em Mascal et al. (Rinehart, Kenneth L.; Kobayashi, Jun'ichi; Harbour, Gary C.; Gilmore, Jeremy; Mascal, Mark; et al. J.

Am. Chem. Soc. 1987, 109, 3378-3387) para fornecer o composto do título como uma mistura 1:1 de 6-bromo e 7-bromo-regioisômeros (13,2 g, 65%), obtida como um sólido laranja: ESI MS m/z 239 $[M + H]^+$.

b) 7-bromo-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol

5

Número do registro de Beilstein: 5935540



Fórmula Química: $C_{11}H_{11}BrN_2$

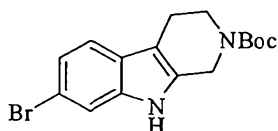
Massa Exata: 250,01

Peso Molecular: 251,12

2-(6-bromo-1*H*-indol-3-il)etanamina (13,2g, 55,2 mmols) reagiu conforme o procedimento previsto em Mascall et al. (Rinehart, Kenneth L.; Kobayashi, Jun'ichi; Harbour, Gary C.; Gilmore, Jeremy; Mascall, Mark; et al. J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 3378-3387) para fornecer o composto do título como uma mistura 1:1 de 7-bromo e 8-bromo-regioisômeros (8,8g, 63%), obtida como um sólido laranja: ESI MS m/z 251 $[M + H]^+$.

10

c) 7-bromo-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)carboxilato de *tert*-butila



Fórmula Química: $C_{16}H_{19}BrN_2O_2$

Massa Exata: 350,06

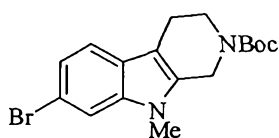
Peso Molecular: 351,24

7-bromo-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol (8,81g, 35,1 mmols, presente como uma mistura com o 8-bromo regioisômero) foi suspenso em CH_2Cl_2 (100 mL) e THF (10 mL). Anidrido de Boc (7,83 g, 38,6 mmols) e uma quantidade catalítica de 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) foram adicionados. Após 24 h, a mistura foi concentrada. A purificação por cromatografia rápida em coluna (sílica-gel, hexanos/acetato de etila, 97:3 até 70:30) separou o 7- e o 8-regioisômeros e deu o composto do título (3,37g, 27%) como um pó branco: 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,94 (br s, 1H), 7,45 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,3, 1,3$ Hz, 1H), 4,61 (br s, 2H), 3,75 (br s, 2H), 2,76 (br s, 2H), 1,50 (s, 9H).

20

d) 7-bromo-9-metil-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*) carboxilato de *tert*-butila

25

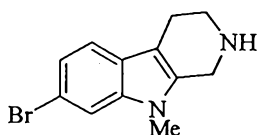
Fórmula Química: $C_{17}H_{21}BrN_2O_2$

Massa Exata: 364,08

Peso Molecular: 365,26

7-bromo-3,4-di-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato de *tert*-butila (1,96g, 5,58 mmols) foi dissolvido em DMF (20 mL) e o hidreto de sódio (60% de peso em dispersão em óleo mineral, 330 mg, 8,37 mmols) foi adicionado. Após 30 minutos, iodeto de metila (0,52 mL, 8,4 mmols) foi adicionado e a reação foi agitada por mais 2 horas. A mistura foi diluída com cloreto de metileno e lavada com 5% de solução de cloreto de lítio (5×), seca e concentrada. A purificação por cromatografia rápida em coluna (sílica-gel, hexanos/acetato de etila, 97:3 até 75:25) deu o composto do título (1,75 g, 86%) como um pó branco: 1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,41 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 4,60 (br s, 2H), 3,73 (br s, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,76 (br s, 2H), 1,50 (s, 9H)

e) 7-bromo-9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol

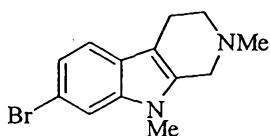
Fórmula Química: $C_{12}H_{13}BrN_2$

Massa Exata: 264,03

Peso Molecular: 265,15

tert-butil-7-bromo-9-metil-3,4-di-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato (1,75g, 4,79 mmols) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (10 mL) e o ácido trifluoracético (TFA) (10 mL) foi adicionado. Após agitar por 1 hora, a mistura foi diluída com cloreto de metileno (50 mL), lavada com solução saturada de Na_2CO_3 , seca sobre sulfato de sódio e concentrada para fornecer o composto do título (1,24 g, 97%) como um óleo amarelo: 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,15 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,72 (t, J = 5,7 Hz, 2H).

f) 7-bromo-2,9-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol

Fórmula Química: $C_{13}H_{15}BrN_2$

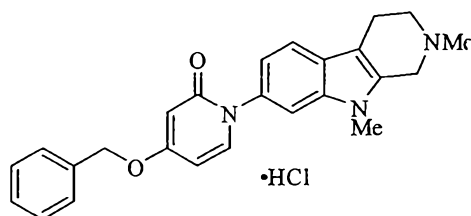
Massa Exata: 278,04

Peso Molecular: 279,18

7-bromo-9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol (1,24 g, 4,68 mmols) foi dissolvido em uma mistura de MeOH (20 mL) e CH_2Cl_2 (5

mL) e formaldeído (0,56 mL, 37% de solução aquosa) foi adicionado. Após agitar por 1 hora, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.98 g, 9,34 mmols) foi adicionado e a mistura agitada por mais 10 minutos. A mistura foi diluída com cloreto de metileno (50 mL), lavada com solução saturada de Na_2CO_3 , concentrada e purificada por cromatografia rápida em coluna (coluna ISCO de 40g eluindo com cloreto de metileno e uma mistura de metanol/amônia de (10:1); gradiente de 100% de cloreto de metileno até 90% de cloreto de metileno por 30 min a 40 mL/min) para fornecer o composto do título (1,15g, 88%) como um pó branco: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,40 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 2,86–2,76 (m, 4H), 2,56 (s, 3H).

g) cloreto de 4-(benzilóxi)-1-(2,9-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona



Fórmula Química: $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_2$
 Massa Exata: 435,17
 Peso Molecular: 435,95

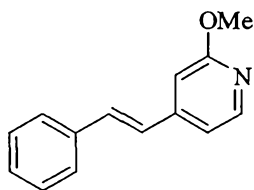
Uma solução agitada de 7-bromo-2,9-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol (250 mg, 0,895 mmol) em DMSO (4 mL) sob nitrogênio foi tratada sequencialmente com 4-(benzilóxi)piridin-2(1H)-ona (180 mg, 0,895 mmol), 8-hidroxiquinolína (20 mg, 0,14 mmol), CuI (196 mg, 1,04 mmol) e K_2CO_3 (142 mg, 1,04 mmol). A mistura foi colocada sob vácuo por 30 minutos e depois lavada com nitrogênio. Depois de agitada durante a noite a 130°C , a mistura foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com CH_2Cl_2 , lavada com salmoura, seca sobre Na_2SO_4 e concentrada. A purificação por cromatografia rápida em coluna (coluna ISCO de 12g eluindo com cloreto de metileno e uma mistura de metanol/amônia de (10:1); gradiente de 100% de cloreto de metileno até 80% de cloreto de metileno por 30 min a 25 mL/min) forneceu a base livre. Essa foi dissolvida em cloreto de metileno (2 mL) e tratada com HCl 2 N em Et_2O (1 equivalente) e a mistura foi concentrada para fornecer o composto do título (131 mg, 33%) como um sólido amarelo: mp $276\text{--}280^\circ\text{C}$; ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,77–7,75 (m, 3H),

7,62 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,56–7,54 (m, 2H), 7,15 (dd, $J = 8,5, 2,0$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 7,0, 2,0$ Hz, 1H), 4,78 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 4,41 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,93–3,90 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,66–3,60 (m, 1H), 3,27 (m, 2H), 3,15 (s, 3H); ESI MS m/z 404 [M + H]⁺; HPLC (Método B) 98 % (AUC), $t_R = 13,4$ min.

EXEMPLO 31

Preparação de cloreto de 1-(2,9-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-4-fenetilpiridin-2(1H)-ona

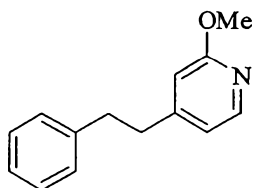
a) (E)-2-metóxi-4-estirilpiridina



Fórmula Química: $C_{14}H_{13}NO$
 Massa Exata: 211,10
 Peso Molecular: 211,26

4-bromo-2-metoxipiridina (1,85g, 9,84 mmols), ácido (E)-fenilvinilborônico (4,3g, 30 mmols), K_2CO_3 (4,0g, 30 mmols) e $PdCl_2$ (dppf) (400 mg, 0,5 mmol) foram agitados em DMSO (15 mL) sob vácuo por 30 min. O frasco foi lavado com nitrogênio e a mistura foi aquecida a 90°C por 30 min. Após o arrefecimento, a mistura foi diluída com cloreto de metileno e lavada com 5% de solução de cloreto de lítio (5×), seca, concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (sílica-gel, hexanos/acetato de etila, 97:3 até 75:25) para fornecer o composto do título (1,93 g, 93%) como um óleo laranja: 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,40–7,22 (m, 4H), 7,02–6,94 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 3,95 (s, 3H).

b) 2-metóxi-4-fenetilpiridina.

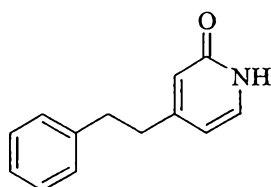


Fórmula Química: $C_{14}H_{15}NO$
 Massa Exata: 213,12
 Peso Molecular: 213,28

(E)-2-metóxi-4-estirilpiridina (22,15g, 104,8 mmols) foi dissolvida em MeOH (400 mL) e degaseificada com um fluxo de nitrogênio por 10 minutos. Paládio em carvão (10%, molhado, 5g) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio durante 24 horas. A

mistura de reação foi degaseificada novamente e o catalisador foi removido por filtração. A concentração do filtrado forneceu o composto do título (22g, 98%) como um óleo verde: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,4 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,29–7,24 (m, 2H), 7,21–7,15 (m, 3H), 6,69–6,67 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,91–2,89 (m, 2H), 2,87–2,84 (m, 2H)

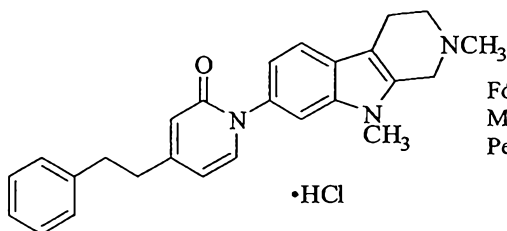
c) 4-fenetilpiridin-2(1H)-ona



Fórmula Química: $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}$
 Massa Exata: 199,10
 Peso Molecular: 199,25

2-metóxi-4-fenetilpiridina (22,0g, 102 mmols) foi agitada em ácido clorídrico concentrado (200 mL) a 120°C por 18 horas e, em seguida, concentrada. O resíduo foi dissolvido em MeOH (100 mL) e tornado básico com NaOH 6 N aquosa e reconcentrado até que a maior parte do solvente houvesse sido removida. Os sólidos foram filtrados, lavados com água e secos sob vácuo para fornecer o composto do título (21,3g, 95%) como um sólido bege: ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,31 (br s, 1H), 7,28–7,21 (m, 5H), 7,17 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 6,10–6,08 (m, 2H), 2,85–2,82 (m, 2H), 2,70–2,67 (m, 2H)

d) cloreto de 1-(2,9-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-4-fenetilpiridin-2(1H)-ona



Fórmula Química: $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}$
 Massa Exata: 433,19
 Peso Molecular: 433,97

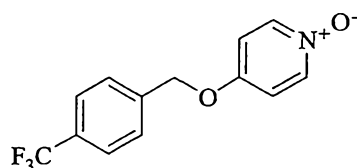
4-fenetilpiridin-2(1H)-ona (82 mg, 0,41 mmol) e 7-bromo-2,9-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol (115 mg, 0,412 mmol) reagiram conforme o procedimento do Exemplo 30 (etapa g) para fornecer o composto do título (54 mg, 30%) como um sólido amarelo: mp $299\text{--}304^\circ\text{C}$; ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,67–7,64 (m, 2H), 7,51 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,30–7,24 (m, 4H), 7,20–7,17 (m, 1H), 7,08 (dd, $J = 8,4, 19$ Hz, 1H), 6,56

(dd, $J = 6,9, 1,9$ Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,49 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 3,89–3,84 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,55–3,50 (m, 1H), 3,21–3,19 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,02–2,99 (m, 2H), 2,96–2,93 (m, 2H); ESI MS m/z 398 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) 98,1% (AUC), $t_R = 13,5$ min.

5 EXEMPLO 32

Preparação de cloreto de 1-(2,9-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3, 4-b]indol-7-il)-4-(4-(trifluormetil)benzilóxi)piridin-2(1H)-ona

a) 1-óxido de 4-(4-(trifluormetil)benzilóxi)piridina

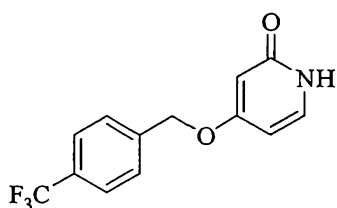


Fórmula Química: $C_{13}H_{10}FNO_2$
 Massa Exata: 269,07
 Peso Molecular: 269,22

4-trifluormetilbenzilálcool (4,2g, 23 mmols) foi dissolvido em DMF

- 10 (20 mL) e NaH (60% de peso em dispersão em óleo mineral, 0,92g, 23 mmols) foi adicionado. Depois de agitar durante 30 minutos, 4-cloropiridino-*N*-óxido (1,5g, 11,5 mmols) foi adicionado e a mistura foi aquecida por 1 hora a 120°C. Após o arrefecimento a mistura foi diluída com cloreto de metileno e lavada com 5% de solução de cloreto de lítio (5×), seca e concentrada. A
- 15 purificação por cromatografia rápida em coluna (coluna ISCO de 40g eluindo com cloreto de metileno e uma mistura de metanol/amônia (10:1); gradiente de 100% de cloreto de metileno até 90% de cloreto de metileno por 30 min a 40 mL/min) forneceu o composto do título como um sólido amarelo: 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,68 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,52
- 20 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,86 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 5,15 (s, 2H).

b) 4-(4-(trifluormetil)benzilóxi)piridin-2(1H)-ona

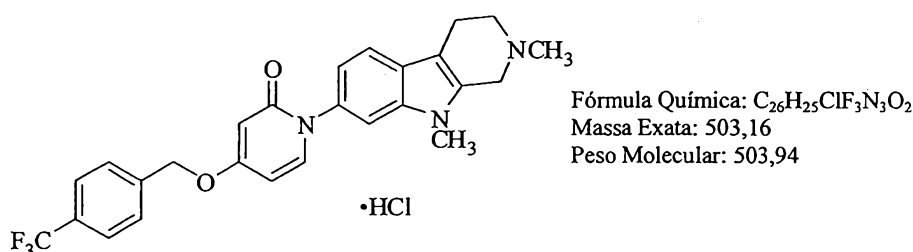


Fórmula Química: $C_{13}H_{10}FNO_2$
 Massa Exata: 269,07
 Peso Molecular: 269,22

1-óxido de 4-(4-(trifluormetil)benzilóxi)piridina (600 mg, 2,22 mmols) foi aquecido a 140°C em anidrido acético (20 mL) por 2 horas. A mistura foi concentrada e, em seguida, aquecida a 80°C por 1 hora em uma mis-

tura de MeOH (10 mL) e solução aquosa de NaOH 1 N (10 mL). A solução preta resultante foi concentrada em um volume de 10 mL e extraída com CHCl₃/EtOH (3:1). A fração orgânica foi removida e concentrada para fornecer o composto do título (550 mg, 91%) como um sólido castanho: ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,70–7,60 (m, 4H), 7,41 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,17 (dd, *J* = 7,0, 2,5 Hz, 1H), 5,96 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H).

c) Cloreto de 1-(2,9-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)-4-(4-(trifluormetil)benzilóxi)piridin-2(1*H*)-ona



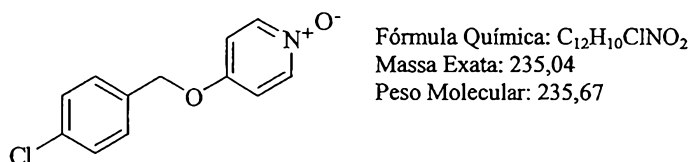
4-(4-(trifluormetil)benzilóxi)piridin-2(1*H*)-ona (100 mg, 0,37 mmol) e 7-bromo-2,9-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol (103 mg, 0,47 mmol) reagiram conforme o procedimento do Exemplo 30 (etapa g) para fornecer o composto do título (67 mg, 36%) como um sólido marrom claro: mp 280–285°C; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,78–7,73 (m, 3H), 7,69–7,64 (m, 3H), 7,52 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,18–7,08 (m, 1H), 6,55–6,52 (m, 1H), 6,28 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,82–4,80 (m, 1H), 4,50 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 3,89–3,85 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,55–3,50 (m, 1H), 3,22–3,16 (m, 5H); ESI MS *m/z* 468 [M + H]⁺; HPLC (Método B) >99% (AUC), *t_R* = 14,4 min.

EXEMPLO 33

Preparação de cloreto de 4-(4-clorobenzilóxi)-1-(2,9-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona

a) 1-Óxido de 4-(4-clorobenzilóxi)piridina

Número do registro Beilstein 7707045

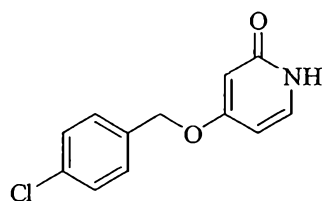


4-clorobenzilálcool (5,0g, 35 mmols) foi dissolvido em DMF (25 mL) e NaH (60% de peso em dispersão em óleo mineral, 0,92g, 23 mmols)

foi adicionado. Depois de agitar durante 30 minutos, 4-cloropiridino-*N*-óxido (2,27g, 17,5 mmols) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida por 1 hora a 120°C. Após o arrefecimento a mistura foi diluída com cloreto de metileno e lavada com 5% de solução de cloreto de lítio (5 x), seca e concentrada. A purificação por cromatografia rápida em coluna (coluna ISCO de 12g eluindo com cloreto de metileno e uma mistura de metanol/amônia (10:1); gradiente de 100% de cloreto de metileno até 90% de cloreto de metileno por 30 min a 25 mL/min) forneceu o composto do título (1,9g, 47%) como um sólido laranja: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,86 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 5,06 (s, 2H).

b) 4-(4-clorobenzilóxi)piridin-2(1*H*)-ona

Número do Registro Beilstein 7707762



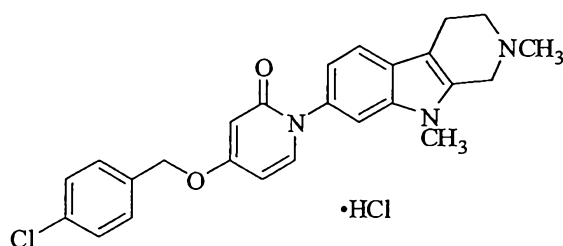
Fórmula Química: C₁₂H₁₀ClNO₂

Massa Exata: 235,04

Peso Molecular: 235,67

1-óxido de 4-(4-clorobenzilóxi)piridina (1,95g, 8,24 mmols) reagiu conforme o procedimento previsto no Exemplo 32 (etapa b) e o produto bruto foi purificado por cromatografia rápida em coluna (coluna ISCO de 40g eluindo com cloreto de metileno e uma mistura de metanol/amônia (10:1), gradiente de 100% de cloreto de metileno até 90% de cloreto de metileno durante 30 min a 40 mL/min) para fornecer o composto do título (1,0 g, 51%) como um sólido amarelo: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 12,70 (br s, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,02 (dd, *J* = 7,3, 2,5 Hz, 1H), 5,93 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H).

c) Cloreto de 4-(4-clorobenzilóxi)-1-(2,9-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona



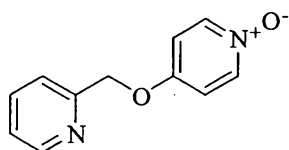
Fórmula Química: $C_{25}H_{25}Cl_2N_3O_2$
 Massa Exata: 469,13
 Peso Molecular: 470,39

4-(4-clorobenzilóxi)piridin-2(1H)-ona (82 mg, 0,34 mmol) e 7-bromo-2,9-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol (97 mg, 0,34 mmol) reagiram conforme o procedimento do Exemplo 30 (etapa g) para fornecer o composto do título (28 mg, 17%) como um sólido amarelo: mp 290–296°C; 1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,83 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,50–7,46 (m, 3H), 7,44–7,42 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 6,41 (dd, J = 7,6, 2,6 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,86–4,84 (m, 1H), 4,49 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,88–3,84 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,55–3,50 (m, 1H), 3,21–3,16 (m, 5H); ESI MS m/z 434 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) 98,6% (AUC), t_R = 14,0 min.

EXEMPLO 34

Preparação de dicloreto de 1-(2,9-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-4-(piridin-2-ilmetóxi)piridin-2(1H)-ona

a) 1-Óxido de 4-(piridin-2-ilmetóxi)piridina

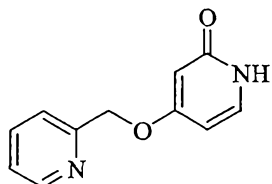


Fórmula Química: $C_{11}H_{10}N_2O_2$
 Massa Exata: 202,07
 Peso Molecular: 202,21

2-piridilbenzilálcool (1,67g, 15,3 mmols) foi dissolvido em 1,4 dioxano (25 mL) e NaH (60% de peso em dispersão em óleo mineral, 0,92 g, 23 mmol) foi adicionado. Depois de agitar durante 30 minutos, 4-cloropiridino-*N*-óxido (2,27g, 17,5 mmols) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida por 1 hora a 120°C. Após o arrefecimento, a mistura foi purificada por cromatografia rápida em coluna (coluna ISCO de 40g eluindo com cloreto de metileno e uma mistura de metanol/amônia (10:1); gradiente de 100% de cloreto de metileno até 90% de cloreto de metileno por 30 min a 40 mL/min) para fornecer o composto do título (600g, 38%) como um sólido marrom: 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,62–8,61 (m, 1H), 8,13–8,10 (m, 2H),

7,74 (sobrepuesto ddd, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 6,92–6,89 (m, 2H), 5,23 (s, 2H).

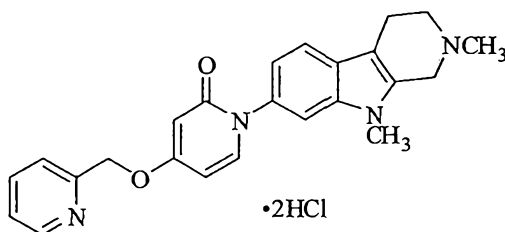
b) 4-(piridin-2-ilmetóxi)piridin-2(1H)-ona



Fórmula Química: $C_{11}H_{10}N_2O_2$
 Massa Exata: 202,07
 Peso Molecular: 202,21

1-óxido de 4-(piridin-2-ilmetóxi)piridina (9,0g, 45 mmols) foi aquecido a 140°C em anidrido acético (100 mL) por 2 horas. A solução foi concentrada e, em seguida, aquecida a 80°C por 1 hora em uma mistura de MeOH (50 mL) e H₂O (50ml). A solução preta resultante foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em *i*-PROH (40 ml) quente. Et₂O (250 mL) foi adicionado e a mistura foi colocada no congelador por 16 h. O sólido foi filtrado para fornecer o composto do título (1,9 g, 21%) como um sólido marrom: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,13 (br s, 1H), 8,58 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,85 (sobrepuesto ddd, $J = 7,9, 1,6$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,38–7,34 (m, 1H), 7,26 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,96 (dd, $J = 7,3, 2,5$ Hz, 1H), 5,76 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 5,12 (s, 2H).

c) dicloreto de 1-(2,9-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)-4-(piridin-2-ilmetóxi)piridin-2(1H)-ona



Fórmula Química: $C_{24}H_{26}Cl_2N_4O_2$
 Massa Exata: 472,14
 Peso Molecular: 473,39

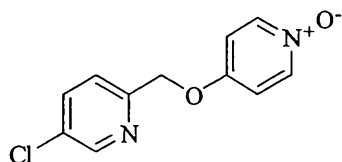
4-(piridin-2-ilmetóxi)piridin-2(1H)-ona (109 mg, 0,539 mmol) e 7-bromo-2,9-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol (97 mg, 0,34 mmol) reagiram conforme o procedimento do Exemplo 30 (etapa g) para fornecer o composto do título (28 mg, 11%) como um sólido amarelo: mp 160–175 °C; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,90 (dd, $J = 5,8, 1,8$ Hz, 1H), 8,65 (sobrepuesto ddd, $J = 7,9, 1,6$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,07 (sobrepuesto dd, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H),

7,49 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J = 6,8, 1,8$ Hz, 1H), 6,63 (dd, $J = 7,6, 2,7$ Hz, 1H), 6,21 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,80 (m, 1H), 4,50 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 3,88–3,85 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,55–3,50 (m, 1H), 3,21–3,16 (m, 5H); ESI MS m/z 401 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) >99% (AUC), $t_R = 9,3$ min.

5 EXEMPLO 35

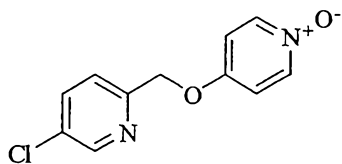
Preparação de dicloreto de 4-((5-cloropiridin-2-il)metóxi)-1-(2,9-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona

a) 1-Óxido de 4-((5-cloropiridin-2-il)metóxi)piridina



Fórmula Química: $C_{11}H_9ClN_2O_2$
 Massa Exata: 236,04
 Peso Molecular: 236,65

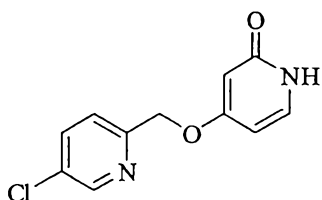
- 5-cloro-2-piridilbenzilálcool (4,9g, 34 mmols) e 4-cloropiridin-*N*-
 10 óxido (2,94g, 22,7 mmols) reagiram conforme o procedimento previsto no Exemplo 34 (etapa a) para fornecer o composto do título (2,2g, de 40%) como um sólido castanho: 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,58 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,74 (dd, $J = 8,4, 2,5$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 5,20 (s, 2H).



Fórmula Química: $C_{11}H_9ClN_2O_2$
 Massa Exata: 236,04
 Peso Molecular: 236,65

- 15 5-cloro-2-piridilbenzilálcool (4,9g, 34 mmols) e 4-cloropiridino-*N*-óxido (2,94g, 22,7 mmols) reagiram conforme o procedimento previsto no Exemplo 34 (etapa a) para fornecer o composto do título (2,2g, de 40%) como um sólido castanho: 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,58 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,76–7,72 (dd, $J = 8,4, 2,5$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J =$
 20 8,4 Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 5,20 (s, 2H).

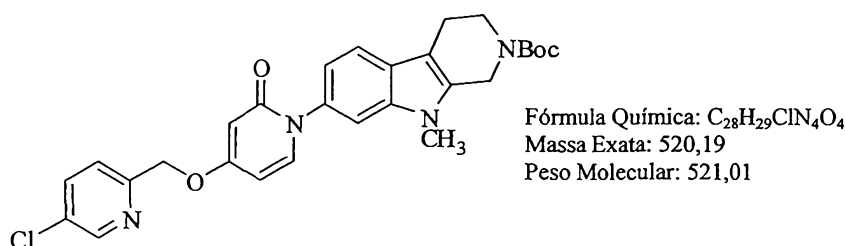
b) 4-((5-Cloropiridin-2-il)metóxi)piridin-2(1H)-ona



Fórmula Química: $C_{11}H_9ClN_2O_2$
 Massa Exata: 236,04
 Peso Molecular: 236,65

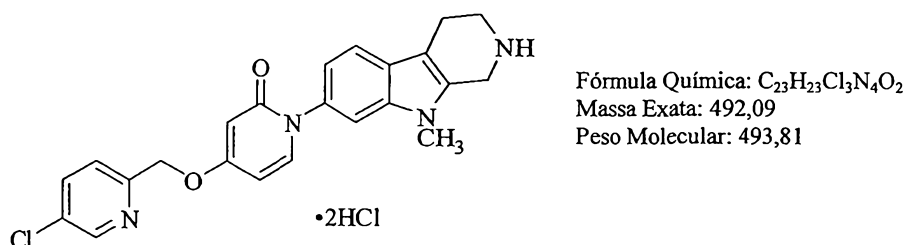
1-óxido de 4-((5-cloropiridin-2-il)metóxi)piridina (2,2g, 9,2 mmols) reagiu de acordo com o Exemplo 34 (etapa b) para fornecer o composto do título (1,52 g, de 69%) como um sólido castanho: ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,91–7,89 (dd, $J = 8,4, 2,5$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,21–6,19 (dd, $J = 7,2, 2,5$ Hz, 1H), 5,97 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,18 (s, 2H).

c) 7-(4-((5-cloropiridin-2-il)metóxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-9-metil-3,4-di-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato de *tert*-butila



4-((5-cloropiridin-2-il)metóxi)piridin-2(1H)-ona (259 mg, 1,09 mmol) e 7-bromo-9-metil-3,4-di-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato de *tert*-butila (400 mg, 1,1 mmol) reagiu de acordo com o procedimento do Exemplo 30 (etapa g) para fornecer o composto do título (145 mg, 25%) como um sólido amarelo: ESI MS m/z 521 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

d) dicloreto de 7-(4-((5-cloropiridin-2-il)metóxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona

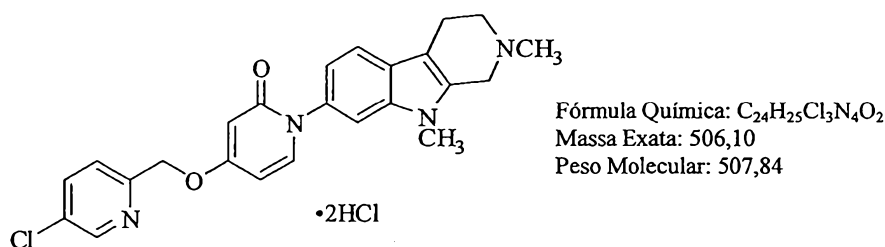


7-(4-((5-cloropiridin-2-il)metóxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-9-metil-3,4-di-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato de *tert*-butila (145 mg, 0,278 mmol) foi desprotegido e convertido no sal de dicloreto conforme o procedimento do Exemplo 30 (etapa e e g) para fornecer o composto do título (114 mg, 94%) como um sólido amarelo: mp 275–280°C; ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,61 (s, 1H), 7,77 (dd, $J = 8,3, 3,8$ Hz, 1H), 7,64–7,62 (m, 3H), 7,47 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz, 1H), 6,37 (dd, $J = 7,6, 3,8$

Hz, 1H), 6,15 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,60 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,12 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H); ESI MS m/z 421 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) 98,5% (AUC), $t_R = 12,1$ min.

EXEMPLO 36

5 Preparação de dicloreto de 4-((5-cloropiridin-2-il)metóxi)-1-(2,9-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona



4-((5-cloropiridin-2-il)metóxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-

pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (80 mg, 0,19 mmol) foi dissolvida uma mistura de MeOH (3 mL) e CH_2Cl_2 (1 mL) e formaldeído (9,0 mg, 0,29 mmol,

10 37% de solução aquosa) foi adicionada. Depois de agitar durante 45 minutos, $NaBH(OAc)_3$ (80 mg, 0,38 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada por mais 10 minutos. A mistura foi diluída com CH_2Cl_2 , lavada com solução saturada de Na_2CO_3 e concentrada para fornecer a base livre. A conversão do sal de dicloreto utilizando o procedimento do Exemplo 30 (eta-

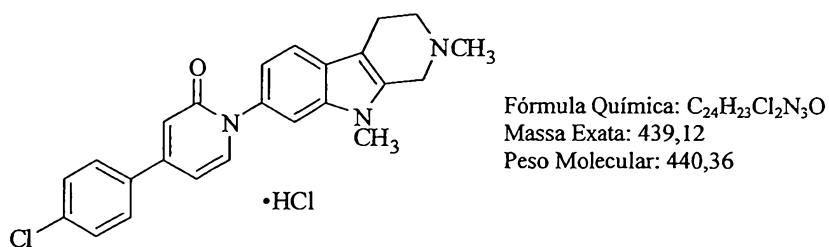
15 pa g) forneceu o composto do título (83 mg, 86%) como um sólido laranja: mp 202–210°C; 1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,68 (br s, 1H), 8,05 (dd, $J = 8,0, 2,4$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 8,3, 1,8$ Hz, 1H), 6,53 (dd, $J = 7,6, 1,7$ Hz, 1H), 6,28 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,85–4,80 (m,

20 1H), 4,49 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 3,89–3,84 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,53–3,47 (m, 1H), 3,22–3,19 (m, 2H), 3,16 (s, 3H); ESI MS m/z 435 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) 97,8% (AUC), $t_R = 12,2$ min.

EXEMPLO 37

Preparação de cloreto de 4-(4-clorofenil)-1-(2,9-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona

25

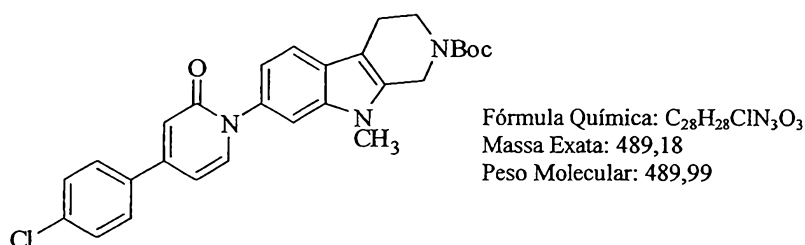


4-(4-clorofenil)piridin-2(1*H*)-ona (80 mg, 0,33 mmol) e 7-bromo-2,9-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol (49 mg, 0,33 mmol) reagiram conforme o procedimento do Exemplo 30 (etapa g) para fornecer o composto do título (28 mg, 19%) como um sólido amarelo-verde: mp 316–323°C; 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,0 (br s, 1H), 7,83 (dd, J = 6,8, 1,9 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,62–7,57 (m, 4H), 7,07 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 7,2, 2,1 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 15,2, 6,0 Hz, 1H), 3,74–3,68 (m, 4H), 3,48–3,38 (m, 1H), 3,10–2,99 (m, 5H); ESI MS m/z 404 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) >99% (AUC), t_R = 13,5 min.

EXEMPLO 38

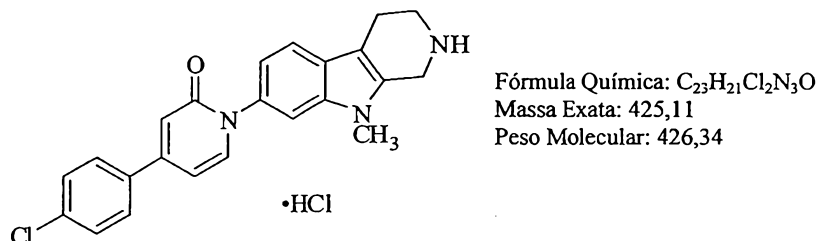
Preparação de cloreto de 4-(4-clorofenil)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona

a) 7-(4-(4-clorofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-9-metil-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de *tert*-butila



4-(4-clorofenil)piridino-2(1*H*)-ona (74 mg, 0,32 mmol) e carboxilato de 7-bromo-9-metil-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-*tert*-butila (74 mg, 0,36 mmol) foram acoplados de acordo com o procedimento do Exemplo 30 (etapa g) para fornecer o composto do título (85 mg, 54%) como um sólido amarelo: 1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,58–7,55 (m, 3H), 7,51–7,44 (m, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,07 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 7,1, 1,8 Hz, 1H), 4,65 (br m, 2H), 3,75 (br m, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,81 (br m, 2H), 1,52 (s, 9H).

b) cloreto de 4-(4-clorofenil)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona

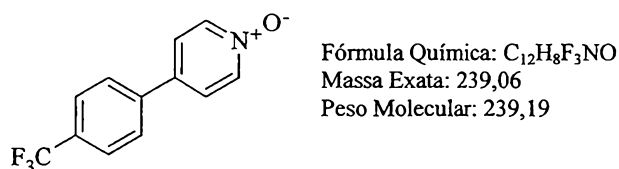


Carboxilato de 7-(4-(4-clorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-9-metil-3,4-di-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-*terc*-butila (85 mg, 0,17 mmol) foi desprotegido e convertido no sal de cloreto conforme o procedimento do Exemplo 30 (etapa e e g) para fornecer o composto do título (38 mg, 52%) como um sólido amarelo: mp 310–315°C; 1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,78–7,75 (m, 3H), 7,67 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,55–7,53 (m, 3H), 7,13 (dd, $J = 8,3, 1,8$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 7,1, 2,0$ Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,61 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,14 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H); ESI MS m/z 390 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) >99% (AUC), $t_R = 13,6$ min.

EXEMPLO 39

Preparação de cloreto de 1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-4-(4-(trifluormetil)fenil)piridin-2(1H)-ona

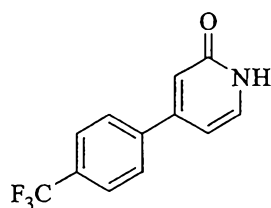
a) 1-Óxido de 4-(4-(trifluormetil)fenil)piridina



4-cloropiridin-*N*-óxido (3,0g, 23 mmols), ácido 4-trifluormetilfenilborônico (6,57g, 34,6 mmols), K_2CO_3 (4,8g, 35 mmols) e $PdCl_2(dppf)$ (470 mg, 0,57 mmol) foram agitados em DMSO (40 mL) sob vácuo por 30 minutos. O frasco foi lavado com nitrogênio e a mistura foi aquecida a 80°C por 10 minutos. Após o arrefecimento, a mistura foi diluída com cloreto de metileno e lavada com 5% de solução de cloreto de lítio (5×), seca, concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida em coluna (coluna ISCO de 40g eluindo com cloreto de metileno e uma mistura de metanol/amônia (10:01); gradiente de 100% de cloreto de metileno até 80% de cloreto de

metileno por 30 minutos a 40 mL/min) para fornecer o composto do título (1,90g, 34%) como um sólido castanho: ESI MS m/z 240 $[M + H]^+$.

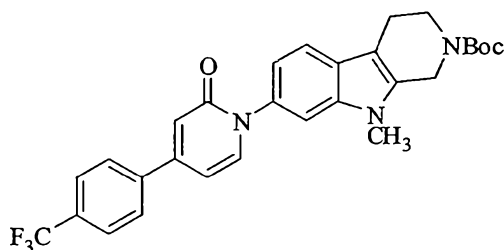
b) 4-(4-(Trifluormetil)fenil)piridin-2(1H)-ona



Fórmula Química: $C_{12}H_8F_3NO$
 Massa Exata: 239,06
 Peso Molecular: 239,19

- 5 4-(4-(Trifluormetil)fenil)piridin-1-óxido (1,9g, 7,9 mmols) reagiu conforme o procedimento do Exemplo 32 (etapa b) para fornecer o composto do título (1,26g, 66%) como um sólido marrom: 1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,80–7,74 (br m, 5H), 6,85–6,66 (br m, 2H).

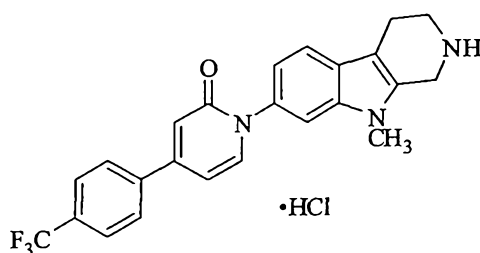
c) 9-metil-7-(2-oxo-4-(4-(trifluormetil)fenil)piridin-1(2H)-il)-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol-2(9H)-carboxilato de *tert*-butila



Fórmula Química: $C_{29}H_{28}F_3N_3O_3$
 Massa Exata: 523,21
 Peso Molecular: 523,55

- 10 4-(4-(trifluormetil)fenil)piridin-2(1H)-ona (86 mg, 0,36 mmol) e carboxilato de 7-bromo-9-metil-3,4-di-hidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol-2(9H)-*tert*-butila (120 mg, 0,32 mmol) reagiram de acordo com o procedimento do Exemplo 30 (etapa g) para fornecer o composto do título (97mg, 58%) como um sólido amarelo: 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,74 (s, 4H), 7,58–7,52 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,08 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 4,65 (br m, 2H), 3,76 (br m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,81 (br m, 2H), 1,52 (s, 9H).
- 15

d) Cloreto de 1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)-4-(4-(trifluormetil)fenil)piridin-2(1H)-ona

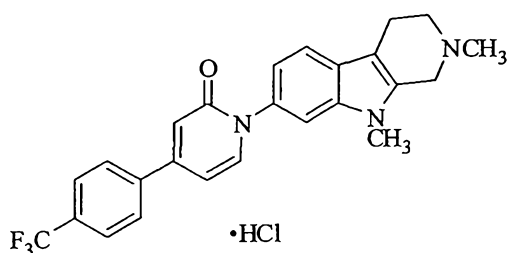


Fórmula Química: $C_{24}H_{21}ClF_3O$
 Massa Exata: 459,13
 Peso Molecular: 459,89

Carboxilato de 9-metil-7-(2-oxo-4-(4-(trifluormetil)fenil)piridin-1(2H)-il)-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-terc-butila (97 mg, 0,19 mmol) foi desprotegido e convertido no sal de cloreto conforme o procedimento do Exemplo 30 (etapa e e g) para fornecer o composto do título (53 mg, 62%) como um sólido amarelo: mp 316–321°C; 1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,87–7,80 (m, 3H), 7,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 7,2, 1,8 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,61 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,14 (t, J = 6,0 Hz, 2H); ESI MS m/z 424 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) 96,3% (AUC), t_R = 14,0 min.

EXEMPLO 40

Preparação de cloreto de 1-(2,9-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-4-(4-(trifluormetil)fenil)piridin-2(1H)-ona



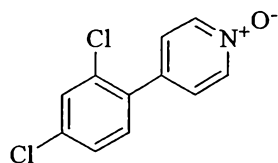
Fórmula Química: $C_{25}H_{23}ClFN_3O$
 Massa Exata: 473,15
 Peso Molecular: 473,92

4-(4-(Trifluormetil)fenil)piridin-2(1H)-ona (100 mg, 0,42 mmol) e 7-bromo-2,9-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol (117 mg, 0,419 mmol) reagiram conforme o procedimento do Exemplo 30 (etapa g) para fornecer o composto do título (70 mg, 35%) como um sólido amarelo-marrom: mp 294–299°C; 1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,96 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,85–7,83 (m, 3H), 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 7,1, 1,9 Hz, 1H), 4,87–4,86 (m, 1H), 4,51 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,90–3,86 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,57–3,51 (m, 1H), 3,23–3,20 (m, 2H), 3,17 (s, 3H); ESI MS m/z 438 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) 95,6% (AUC), t_R = 14,1 min.

EXEMPLO 41

Preparação de cloreto de 4-(2,4-diclorofenil)-1-(2,9-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona

a) 1-Óxido de 4-(2,4-diclorofenil)piridina



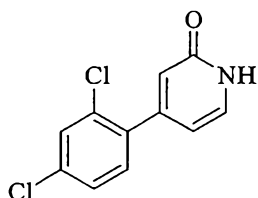
Fórmula Química: $C_{11}H_7Cl_2NO$

Massa Exata: 238,99

Peso Molecular: 240,09

5 4-cloropiridin-*N*-óxido (1,5g, 12 mmols) e ácido 2,4-diclorofenilborônico (5,4g, 29 mmols) reagiram conforme o Exemplo 39 (etapa a) para fornecer o composto do título (1,40g, 50%) como um sólido cinza: 1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,37–7,35 (m, 3H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

10 b) 4-(2,4-diclorofenil)piridin-2(1H)-ona



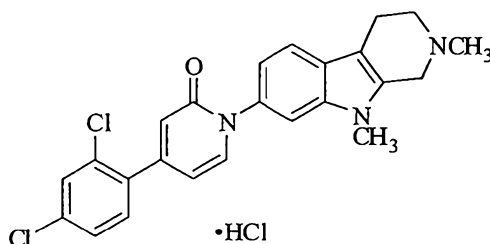
Fórmula Química: $C_{11}H_7Cl_2NO$

Massa Exata: 238,99

Peso Molecular: 240,09

1-óxido de 4-(2,4-diclorofenil)piridina (1,4g, 5,8 mmols) reagiu conforme o procedimento do Exemplo 32 (etapa b) para fornecer o composto do título (0,95g, 67%) como um sólido marrom: 1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,75 (br m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,51–7,46 (m, 3H), 6,31–6,22 (m, 2H).

15 c) Cloreto de 4-(2,4-diclorofenil)-1-(2,9-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona



Fórmula Química: $C_{24}H_{22}Cl_2N_3O$

Massa Exata: 473,08

Peso Molecular: 474,81

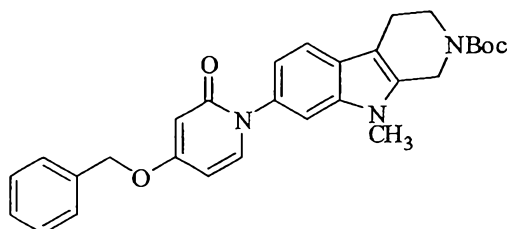
4-(2,4-diclorofenil)piridin-2(1H)-ona (103 mg, 0,429 mmol) e 7-bromo-2,9-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol (120 mg, 0,43 mmol) reagiram conforme o procedimento do Exemplo 30 (etapa g) para for-

necer o composto do título (44 mg, 21%) como um sólido amarelo: mp 308–313°C; ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,77 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,65 (sobreposição dd, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,16 (dd, $J = 8,3, 1,8$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,62 (dd, $J = 7,0, 1,9$ Hz, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,50 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 3,89–3,85 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,56–3,55 (m, 1H), 3,23–3,20 (m, 2H), 3,16 (s, 3H); ESI MS m/z 438 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (Método B) 98,5% (AUC), $t_R = 14,3$ min.

EXEMPLO 42

Preparação de cloreto de 4-(benzilóxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona

a) 7-(4-(benzilóxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-9-metil-3,4-di-hidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol-2(9H)-carboxilato de *tert*-butila



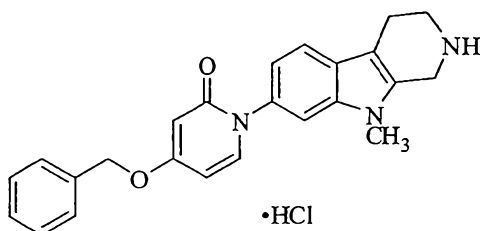
Fórmula Química: $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$

Massa Exata: 485,23

Peso Molecular: 485,57

4-(benzilóxi)piridin-2(1H)-ona (580 mg, 0,28 mmol) e carboxilato de 7-bromo-9-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol-2(9H)-*tert*-butila (850 mg, 0,23 mmol) reagiram conforme o procedimento do Exemplo 30 (etapa g) para fornecer o composto do título (700 mg, 62%) como um sólido verde: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,52 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,44–7,39 (m, 4H), 7,38–7,35 (m, 1H), 7,31–7,28 (m, 2H), 7,01 (dd, $J = 8,3, 1,8$ Hz, 1H), 6,09 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,04 (dd, $J = 7,6, 2,6$ Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,64 (br m, 2H), 3,74 (br m, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,79 (br m, 2H), 1,47 (s, 9H).

b) Cloreto de 4-(benzilóxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona



Fórmula Química: $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_2$

Massa Exata: 421,16

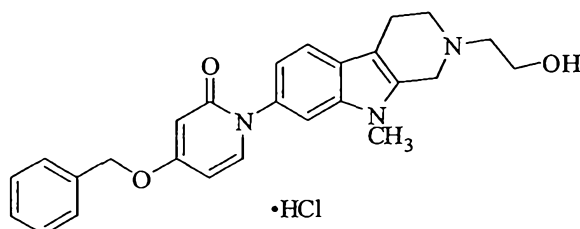
Peso Molecular: 421,92

Carboxilato de 7-(4-(benzilóxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-9-metil-3,4-

di-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-*terc*-butila (700 mg, 1,44 mmol) foi desprotegido e convertido no sal de cloreto conforme o procedimento do Exemplo 30 (etapa e e g) para fornecer o composto do título (530 mg, 83%) como um sólido amarelo: mp 251–257°C; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,71 (br s, 2H), 7,56 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,50–7,47 (m, 3H), 7,44–7,41 (m, 2H), 7,38–7,37 (m, 1H), 6,99 (dd, *J* = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 6,11 (dd, *J* = 7,6, 2,8 Hz, 1H), 5,97 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,42–3,41 (m, 2H), 2,98–2,97 (m, 2H); ESI MS *m/z* 386 [M + H]⁺; HPLC (Método B) >99% (AUC), *t*_R = 12,9 min.

10 EXEMPLO 43

Preparação de cloreto de 4-(benzilóxi)-1-(2-(2-hidroxietil)-9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona



Fórmula Química: C₂₆H₂₈ClN₃O₃
 Massa Exata: 465,18
 Peso Molecular: 465,97

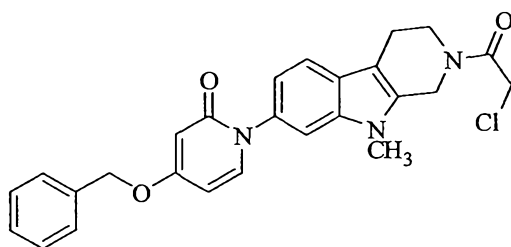
4-(benzilóxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il) piridin-2(1*H*)-ona (70 mg, 0,18 mmol), 2-iodoetanol (156 mg, 0,907 mmol) e K₂CO₃ (250 mg, 1,8 mmol) foram combinados em DMF (3 mL) e aquecidos a 80°C por 1 hora. Após o arrefecimento, o produto foi purificado por HPLC preparativa e cromatografia rápida em coluna (coluna ISCO de 12g eluindo com cloreto de metileno e mistura de metanol/amônia (10:1), gradiente de 100% de gradiente de cloreto de metileno até 90% de cloreto de metileno durante 30 minutos em 25 mL/min) para fornecer a base livre. Essa foi convertida no sal de cloreto como no Exemplo 30 (fase g) para fornecer o composto (14,8 mg, 18%) como um sólido amarelo: ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,47–7,46 (m, 3H), 7,42–7,39 (m, 2H), 7,36 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 6,33 (dd, *J* = 7,6, 2,6 Hz, 1H), 6,15 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,81–4,79 (m, 1H), 4,59 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 4,01 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,97–3,94 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,58–3,50 (m, 3H), 3,21–3,16 (m, 2H); ESI MS *m/z* 430 [M +

HJ⁺; HPLC (Método B) 97,2% (AUC), t_R = 12,8 min.

EXEMPLO 44

Preparação de cloreto de 4-(benzilóxi)-1-(9-metil-2-(2-(pirrolidino-1-il)acetil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona

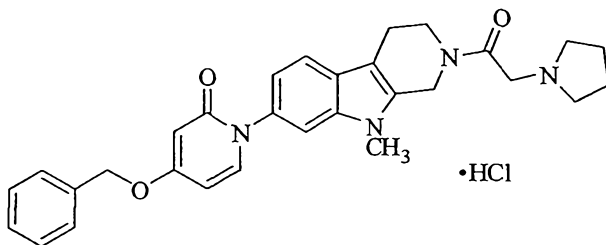
- 5 a) 4-(benzilóxi)-1-(2-(2-cloroacetil)-9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona



Fórmula Química: $C_{26}H_{24}ClN_3O_3$
 Massa Exata: 461,15
 Peso Molecular: 461,94

- 10 4-(benzilóxi)-1-(2-(2-hidroxietil)-9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il) piridin-2 (1H)-ona (100 mg, 0,23 mmol) foi agitada em uma mistura de CH_2Cl_2 (2 mL) e solução saturada de $NaHCO_3$ (2 mL) e cloreto de cloroacetila (32 mg, 0,28 mmol) foi adicionado. Após 1,5 hora, a fração orgânica foi removida e concentrada para fornecer o composto do título (120 mg, 100%) como um óleo amarelo: ESI MS m/z 462 $[M + H]^+$.

- b) cloreto de 4-(benzilóxi)-1-(9-metil-2-(2-(pirrolidino-1-il)acetil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona



Fórmula Química: $C_{30}H_{33}ClN_4O_3$
 Massa Exata: 532,22
 Peso Molecular: 533,06

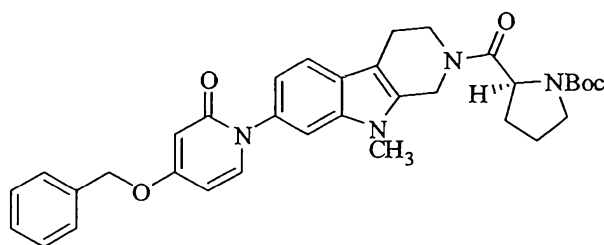
- 15 4-(Benzilóxi)-1-(2-(2cloroacetil)-9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il) piridin-2(1H)-ona (120 mg, 0,23 mmol), pirrolidina (85 mg, 1,2 mmol) e K_2CO_3 (331 mg, 2,39 mmol) foram combinados em DMF (3 mL) e aquecidos a 80°C por 1 hora. Após o arrefecimento, a mistura foi diluída com cloreto de metileno e lavada com 5% de solução de cloreto de lítio
- 20 (5×), seca sobre Na_2SO_4 e concentrada. O resíduo foi convertido no sal de cloreto como no Exemplo 30 (fase g) para fornecer o composto (110 mg, 60%) como um sólido amarelo: mp 190–200 °C; 1H RMN (500 MHz, CD_3OD)

δ 7,86 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,2, 2,7 Hz, 1H), 7,51–7,50 (m, 3H), 7,46–7,43 (m, 2H), 7,41–7,40 (m, 1H), 7,08–7,06 (m, 1H), 6,63 (dd, J = 7,8, 2,6 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,93 (s, 1,3H), 4,77 (s, 0,7H), 4,56–4,55 (m, 2H), 4,04–4,02 (m, 0,6H), 3,81–3,78 (m, 3,4H), 3,76 (s, 3H), 3,24–3,19 (m, 2H), 2,79–2,97 (m, 1,3H), 2,92–2,85 (m, 0,7H), 2,22–2,19 (m, 2H), 2,11–2,19 (m, 2H); ESI MS m/z 497 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) >99% (AUC), t_R = 13,7 min.

EXEMPLO 45

Preparação de cloreto de (S)-4-(benzilóxi)-1-(9-metil-2-(pirrolidino-2-carbonil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona

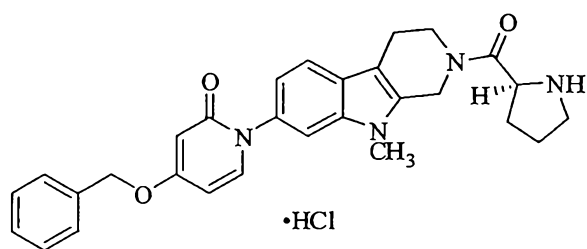
a) 2-(7-(4-benzilóxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2-carbonil)pirrolidino-1-carboxilato de (S)-*terc*-butila



Fórmula Química: $C_{34}H_{38}N_4O_5$
 Massa Exata: 582,28
 Peso Molecular: 582,69

Cloreto de 4-(benzilóxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido [3,4-b]indol-7-il) piridin-2(1H)-one (50 mg, 0,12 mmol) foi agitada em DMF (1 mL) e Boc-L-prolina saturada (30 mg, 0,14 mmol), HATU (68 mg, 0,18 mmol) e Et_3N (36 mg, 0,36 mmol) foram adicionados. Após 16 horas, a mistura foi diluída com cloreto de metileno e lavada com 5% de solução de cloreto de lítio (5×), seca sobre Na_2SO_4 e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em coluna (coluna ISCO de 12 g eluindo com cloreto de metileno e mistura de metanol/amônia (10:1), gradiente de 100% de cloreto de metileno até 90% em relação ao cloreto de metileno por 30 min a 25 mL/min) para fornecer o composto do título (55 mg, 78%) como um óleo incolor. ESI MS m/z 583 $[M + H]^+$.

b) Cloreto de (S)-4-(benzilóxi)-1-(9-metil-2-(pirrolidino-2-carbonil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona



Fórmula Química: $C_{29}H_{31}ClN_4O_3$
 Massa Exata: 518,21
 Peso Molecular: 519,03

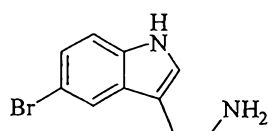
2-(7-(4-(benzilóxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-9-metil-2,3,4,9-tetra-
 hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2-carbonil)pirrolidino-1-carboxilato de (S)-terc-
 butila (55 mg, 0,094 mmol) foi agitado em uma mistura de MeOH (2 mL) e
 HCl 2 N em Et₂O (8 mL) por 5 horas. A mistura de reação foi concentrada
 5 para fornecer o composto do título (42 mg, 85%) como um sólido verde-
 amarelo: mp 220–226°C; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,79 (dd, *J* = 7,5, 1,4
 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,49–7,46 (m, 3H), 7,44–7,46 (m, 2H),
 7,39–7,36 (m, 1H), 7,04 (dd, *J* = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 6,57–6,55 (m, 1H), 6,34 (d,
J = 2,5 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,96–4,87 (m, 2H), 3,90–3,86 (m, 2H), 3,77 (s,
 10 3H), 3,48–3,34 (m, 3H), 3,00–2,86 (m, 2H), 2,67–2,61 (m, 1H), 2,17–2,02 (m,
 3H); ESI MS *m/z* 483 [*M* + *H*]⁺; HPLC (Método B) 95,5% (AUC), *t_R* = 13,5
 min.

EXEMPLO 46

Preparação de cloreto de 4-(benzilóxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-
 15 pirido[3,4-b]indol-6-il)piridin-2(1H)-ona

a) 2-(5-bromo-1H-indol-3-il)etanamina

Número do registro Beilstein 143491

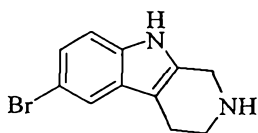


Fórmula Química: $C_{10}H_{11}BrN_2$
 Massa Exata: 238,01
 Peso Molecular: 239,11

Cloreto de 4-bromofenilidrazina (20,0g, 85,8 mmols) reagiu de
 acordo com o procedimento de Mascall et al. (Rinehart, Kenneth L.; Kobaya-
 shi, Jun'ichi; Harbour, Gary C.; Gilmore, Jeremy; Mascall, Mark; et al. J. Am.
 20 Chem. Soc. 1987, 109, 3378-3387) para fornecer o composto do título (5,2g,
 25%) como um sólido laranja: ESI MS *m/z* 239 [*M* + *H*]⁺.

b) 6-Bromo-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol

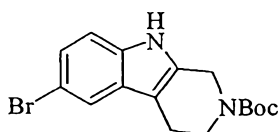
Número do registro Beilstein 911238



Fórmula Química: $C_{11}H_{11}BrN_2$
 Massa Exata: 250,01
 Peso Molecular: 251,12

2-(5-bromo-1H-indol-3-yl)etanamina (5,2g, 22 mmols) reagiu de acordo com o procedimento de Mascal et al. (Rinehart, Kenneth L.; Kobayashi, Jun'ichi; Harbour, Gary C.; Gilmore, Jeremy; Mascal, Mark; et al. J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 3378-3387) para fornecer o composto do título (2,6g, 48%) como um sólido laranja: ESI MS m/z 251 $[M + H]^+$.

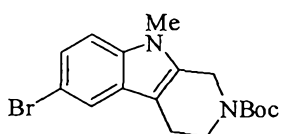
c) carboxilato de 6-bromo-3,4-di-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H) *terc*-butila



Fórmula Química: $C_{16}H_{19}BrN_2O_2$
 Massa Exata: 350,06
 Peso Molecular: 351,24

6-bromo-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol (2,6 g, 10 mmol) foi suspenso em CH_2Cl_2 (50 mL) e THF (7,5 mL) e Boc_2O (2,3 g, 11 mmol) foi adicionado. Após 2,5 horas, a mistura foi concentrada. A purificação por cromatografia rápida em coluna (sílica-gel, hexanos/acetato de etila, 97:3 até 75:25) deu o composto do título (1,15g, 30%) como um pó laranja: 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,59 (s, 1H), 7,23 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,68–4,59 (br m, 2H), 3,80–3,70 (br m, 2H), 2,78–2,71 (br m, 2H), 1,50 (s, 9H).

d) carboxilato de 6-bromo-9-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H) *terc*-butila

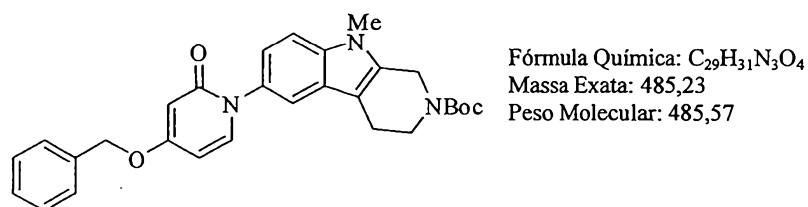


Fórmula Química: $C_{17}H_{21}BrN_2O_2$
 Massa Exata: 264,08
 Peso Molecular: 365,26

Carboxilato de 6-bromo-3,4-di-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-*terc*-butila (1,15g, 3,26 mmols) foi dissolvido em DMF (20 mL) e o hidreto de sódio (60% em peso de dispersão em óleo mineral, 196 mg, 4,89 mmols) foi adicionado. Após 1 hora, iodeto de metila (0,30 mL, 4,9 mmols) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada por mais 30 minutos. A mistura foi diluída com cloreto de metileno e lavada com 5% de solução de cloreto de lítio (5 $\times$), seca sobre Na_2SO_4 e concentrada. A purificação por cromatografia rá-

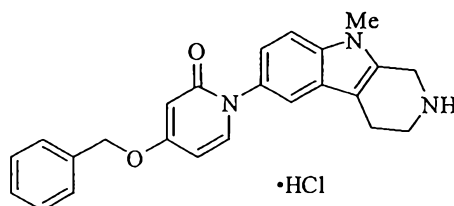
pida em coluna (sílica-gel, hexanos/acetato de etila, 97:3 até 75:25) forneceu o composto do título (740 mg, 36%) como um sólido amarelo: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,58 (s, 1H), 7,24 (d sobreposto pelo solvente, $J = 8,5$, 1H), 7,14 (d, $J = 8,5$, 1H), 4,67–4,53 (br m, 2H), 3,79–3,67 (br m, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,78–2,66 (br m, 2H), 1,51 (s, 9H).

e) carboxilato de 6-(4-(benzilóxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-9-metil-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-*terc*-butila



Uma solução de *terc*-butil-6-bromo-9-metil-3,4-di-hidro-1*H*-pirido [3,4-*b*]indol-2 (9*H*)-carboxilato (750 mg, 2,03 mmol) em DMSO (10 mL) foi agitada sob nitrogênio e tratada sequencialmente com 4-(benzilóxi)piridin-2(1*H*)-ona (448 mg, 2,23 mmols), 8-hidroxiquinolina (44 mg, 0,305 mmol), Cul (58 mg, 0,305 mmol) e K_2CO_3 (308 mg, 2,23 mmols). Depois ser agitada durante a noite a 130°C , a mistura foi arrefecida a temperatura ambiente e uma mistura de MeOH e NH_4OH (10:1, 10 mL) foi adicionado. Após agitação por 15 min, a mistura foi diluída com CH_2Cl_2 , lavada com salmoura, secas sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada à secura. A purificação por cromatografia rápida em coluna (coluna ISCO de 40g eluindo com acetato de etila/hexanos de 1:1 e mistura de metanol/amônia (10:1); gradiente de 100% de acetato de etila/hexanos de 01:01 até 90% de 01:01 de acetato de etila/hexanos/10% de mistura de metanol/amônia (10:01) durante 30 min a 25 mL/min) forneceu o composto do título (340 mg, 33%) como um sólido amarelo; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,50–7,36 (m, 8H), 7,13 (d, $J = 7,8$, Hz, 1H), 6,09 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,03 (dd, $J = 7,5$, 2,7 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,65 (br s, 2H), 3,73 (br s, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,77 (br s, 2H), 1,51 (s, 9H).

f) Cloreto de 4-(benzilóxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido [3,4-*b*]indol-6-il)piridin-2(1*H*)-ona

Fórmula Química: $C_{24}H_{24}ClN_3O_2$

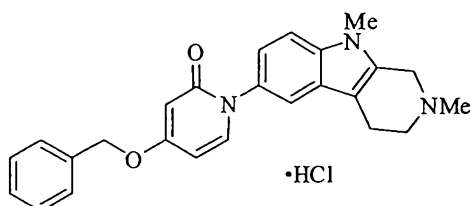
Massa Exata: 421,16

Peso Molecular: 421,92

Carboxilato de 6-(4-(benzilóxi)-2-oxopiridino-1(2H)-il)-9-metil-3,4-di-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-*terc*-butila (0,340g, 0,70 mmol) foi dissolvido em MeOH (5 mL) e HCl 2 N em éter (15 mL) foi adicionado. Após agitar por 1 hora, o líquido foi decantado e o sólido resultante foi filtrado e lavado com éter (3×). Isso forneceu o composto do título (267 mg, 98%) como um sólido amarelo: mp 290–300°C; 1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,66 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,57–7,52 (m, 2H), 7,46 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,41 (sobreposição de dd, J = 7,3 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8m6, 2.0 Hz, 1H), 6,42 (dd, J = 7,5, 2,7 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,58 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 6,0 Hz, 2H); ESI MS m/z 386 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) 98,8% (AUC), t_R = 12,8 min.

EXEMPLO 47

Preparação de cloreto de 4-(benzilóxi)-1-(2,9-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona

Fórmula Química: $C_{25}H_{26}ClN_3O_2$

Massa Exata: 435,17

Peso Molecular: 435,95

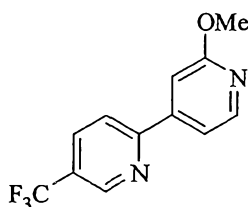
Cloreto de 4-(benzilóxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-6-il)piridin-2(1H)-one (126 mg, 0,325 mmol) foi dissolvido em MeOH (2 mL) e CH_2Cl_2 (0,5 mL) e formaldeído (0,036 mL, 37% solução aquosa) foi adicionado. Após agitar por 1 hora, $NaBH(OAc)_3$ (138 mg, 0,651 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada por mais 40 minutos. A mistura foi diluída com cloreto de metileno (50 mL), lavada com solução saturada de Na_2CO_3 , concentrado e purificado por cromatografia rápida em coluna (coluna ISCO de 12g eluindo com cloreto de metileno e mistura de metanol/amônia (10:1); 100% de gradiente de cloreto para 85% de cloreto de metileno durante 30 min a 40 mL/min), e posteriormente purificada por HPLC

preparativa para fornecer o composto do título (55,5 mg, 43%) como um pó branco: mp 260–270°C; ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,56–7,53 (m, 2H), 7,51 (d, J = 1,8, 1H), 7,46 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,41 (sobreposição de dd, J = 7,4 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 6,27 (dd, J = 7,6, 2,7 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,64 (br s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,67 (br s, 2H), 3,18–3,13 (m, 5H); ESI MS m/z 400 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (Método B) >99 % (AUC), t_R = 12,9 min.

EXEMPLO 48

Preparação de dicloreto de 1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)piridin-2(1H)-ona

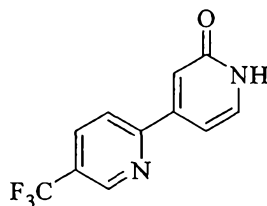
a) 2'-metóxi-5-(trifluormetil)-2,4'-bipiridina



Fórmula Química: $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$
 Massa Exata: 245,07
 Peso Molecular: 254,21

2-bromo-5-trifluormetilpiridina (410 mg, 2,13 mmols) e 2-metóxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)piridina (500 mg, 1,81 mmol) reagiram de acordo com o Exemplo 31 (etapa a) para fornecer o composto do título (337 mg, de 62%) como um sólido branco: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,96 (s, 1H), 8,31 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 5,4, 1,4 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 3,52 (s, 3H).

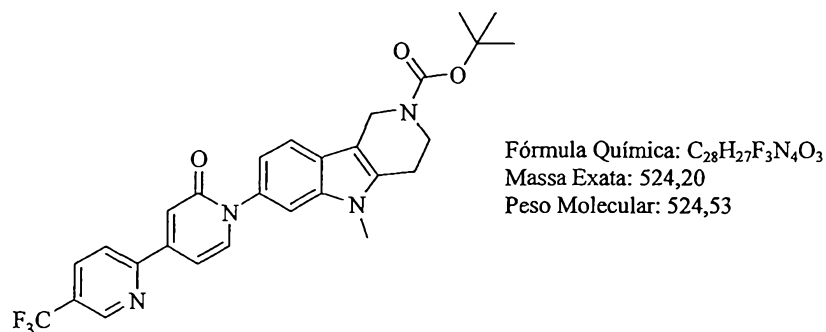
b) 4-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)piridin-2(1H)-ona



Fórmula Química: $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$
 Massa Exata: 240,05
 Peso Molecular: 240,18

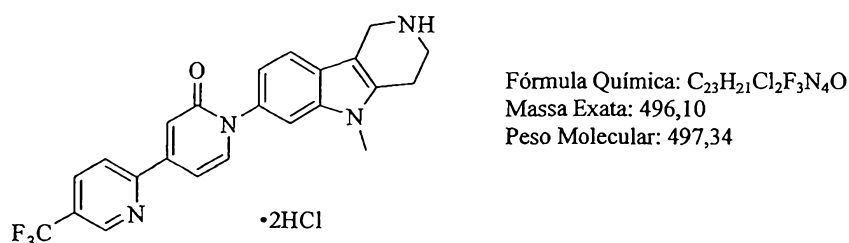
2'-metóxi-5-(trifluormetil)-2,4'-bipiridina (337 mg, 1,32 mmol) reagiu conforme o Exemplo 31 (etapa c) para fornecer o composto do título (289 mg, 89%) como um sólido branco: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,08 (s, 1H) 9,10 (s, 1H), 8,35 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 6,8, 1H), 7,09 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 1H).

c) carboxilato de 5-metil-7-(2-oxo-4-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)piridin-1(2H)-il)-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-*terc*-butila



4-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)piridin-2(1H)-ona (100 mg, 0,41 mmol) e carboxilato de 7-bromo-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-*terc*-butila (152 mg, 0,416 mmol) reagiu conforme o procedimento do Exemplo 30 (etapa g) para fornecer o composto do título (83 mg, 38%) como um sólido verde: 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,00 (s, 1H), 8,06 (dd, $J = 8,3$, 2,1 Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 7,1$, 1,8 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,85 (br m, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,84 (br m, 2H), 1,51 (s, 9H).

d) dicloreto de 1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)piridin-2 (1H)-ona



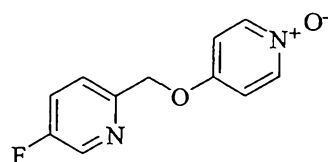
5-metil-7-(2-oxo-4-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)piridin-1 carboxilato de (2H)-il)-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-*terc*-butila (83 mg, 0,16 mmol) foi desprotegido e convertido no sal de dicloreto conforme o procedimento do Exemplo 30 (etapas e e g) para fornecer o composto do título (51 mg, 78%) como um sólido amarelo: mp 320-330°C; 1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9,06 (s, 1H), 8,28 (dd, $J = 8,4$, 2,1 Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J =$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J = 8,3$, 1,8 Hz,

1H), 4,50 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,69 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,22 (t, $J =$ Hz, 2H); ESI MS m/z 425 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) >99% (AUC), $t_R = 12,5$ min.

EXEMPLO 49

Preparação de dicloreto de 4-((5-Fluorpiridin-2-il)metóxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona

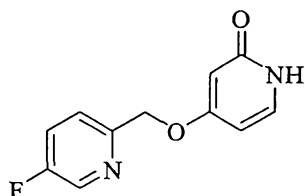
a) 1-óxido de 4-((5-Fluorpiridin-2-il)metóxi)piridina



Fórmula Química: $C_{11}H_9FN_2O_2$
 Massa Exata: 220,06
 Peso Molecular: 220,20

5-flúor-2-piridilbenzilalcool (3,00g, 23,6 mmols) e 4-cloropiridin-N-óxido (2,03g, 15,7 mmols) reagiram conforme o Exemplo 34 (etapa a) para fornecer o composto do título (1,76g, 50%) como um sólido castanho: 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,48–7,46 (m, 2H), 6,90 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 5,20 (s, 2H).

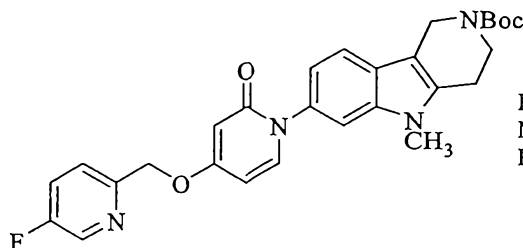
b) 4-((5-fluoropiridina-2-il)metóxi)piridin-2(1H)-ona



Fórmula Química: $C_{11}H_9FN_2O_2$
 Massa Exata: 220,06
 Peso Molecular: 220,20

1-oxide 4-((5-Fluoropiridin-2-il)metóxi)piridina (1,76g, 7,99 mmols) reagiu conforme o Exemplo 34 (etapa b) para fornecer o composto do título (1,52g, de 69%) como um sólido amarelo: 1H RMN (500 MHz, $DM-SO-d_6$) δ 11,12 (s, 1H), 8,59 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,79 (dt, $J = 8,7, 2,9$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 8,7, 4,5$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,95 (dd, $J = 7,4, 2,6$ Hz, 1H), 5,78 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 5,12 (s, 2H).

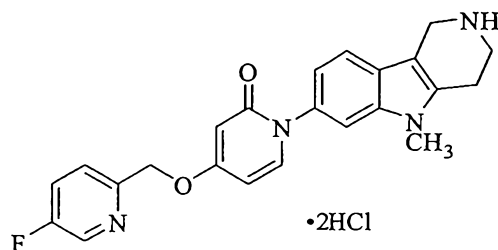
c) carboxilato de 7-(4-((5-fluoropiridin-2-il)metóxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metil-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-terc-butila



Fórmula Química: $C_{28}H_{29}FN_4O_4$
 Massa Exata: 504,22
 Peso Molecular: 504,55

4-((5-fluoropiridin-2-il)metóxi)piridin-2(1*H*)-ona (275 mg, 1,25 mmol) e carboxilato de 7-bromo-5-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-*terc*-butila (456 mg, 1,25 mmol) reagiu conforme o procedimento do Exemplo 30 (etapa g) para fornecer o composto do título (400 mg, 66%) como um sólido amarelo: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,36 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,11–6,08 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,87 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,84 (t, *J* = 4,2 Hz, 2H), 1,60 (s, 9H).

d) dicloreto de 4-((5-fluoropiridin-2-il)metóxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona



Fórmula Química: C₂₃H₂₃Cl₂FN₄O₂
 Massa Exata: 476,12
 Peso Molecular: 477,36

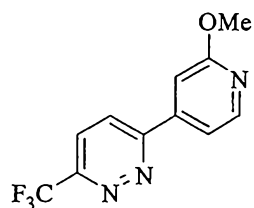
2

Carboxilato de 7-(4-((5-fluoropiridin-2-il)metóxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-5-metil-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-*terc*-butila (415 mg, 0,823 mmol) foi desprotegido e convertido no sal de dicloreto conforme o procedimento do Exemplo 30 (etapas e e g) para fornecer o composto do título (328 mg, 84%) como um sólido branco: mp 174–180°C; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,70 (s, 1H), 8,00 (dt, *J* = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 7,91–7,88 (m, 2H), 7,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,11 (dd, *J* = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,69 (dd, *J* = 7,5, 2,7 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,68 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,22 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H); ESI MS *m/z* 405 [M + H]⁺; HPLC (Método B) 95,5% (AUC), *t_R* = 10,9 min.

EXEMPLO 50

Preparação de cloreto de 1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)piridin-2 (1*H*)-ona

a) 3-(2-metoxipiridin-4-il)-6-(trifluorometil)piridazina

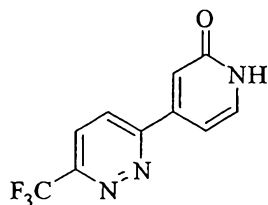
Fórmula Química: $C_{11}H_8F_3N_3O$

Massa Exata: 255,06

Peso Molecular: 255,20

3-cloro-6-(trifluorometil)piridazina (137 mg, 0,751 mmol) e 2-metóxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolana-2-il)piridina (176 mg, 0,749 mmol) reagiram conforme o Exemplo 31 (etapa a) para fornecer o composto do título (115 mg, de 60%) como um sólido branco: 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,39 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 5,4, 1,5 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,03 (s, 3H).

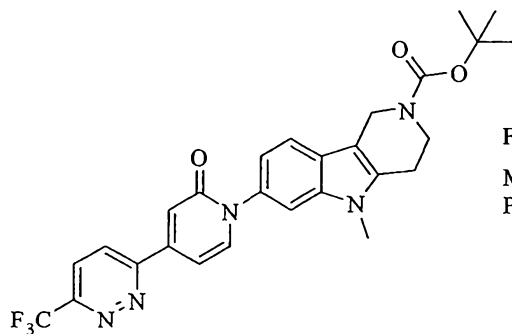
b) 4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona

Fórmula Química: $C_{10}H_6F_3N_3O$

Massa Exata: 241,05

Peso Molecular: 241,17

3-(2-metoxipiridin-4-il)-6-(trifluorometil)piridazina (115 mg, 0,451 mmol) reagiu conforme o Exemplo 31 (etapa c) para fornecer o composto do título (120 mg, quantidade) como um sólido branco: 1H RMN (500 MHz, $DM-SO-d_6$) δ 11,87 (s, 1H), 8,61 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,01 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 1H).

c) 5-metil-7-(2-oxo-4-(6-(trifluorometil)piridazino-3-il)piridin-1(2H)-il)-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de *terc*-butilaFórmula Química: $C_{27}H_{26}F_3N_5O_3$

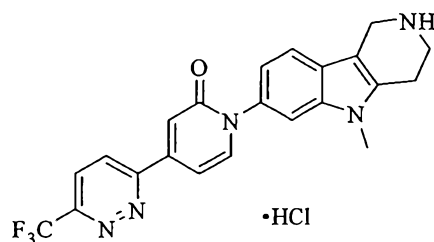
Massa Exata: 525,20

Peso Molecular: 525,52

4-(6-(trifluorometil)piridazino-3-il)piridin-2(1H)-ona (60 mg, 0,25 mmol) e carboxilato de 7-bromo-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-*terc*-butila (90 mg, 0,25 mmol) reagiram conforme o procedimento do Exemplo 30 (etapa g) para fornecer o composto do título (60 mg, 46%) como

um sólido amarelo: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,10 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,26–7,24 (m, 2H), 7,10 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,66 (t, $J = 3,3$ Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,84 (t, $J = 3,3$ Hz, 2H), 1,51 (s, 9H).

d) cloreto de 1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)piridin-2 (1H)-ona



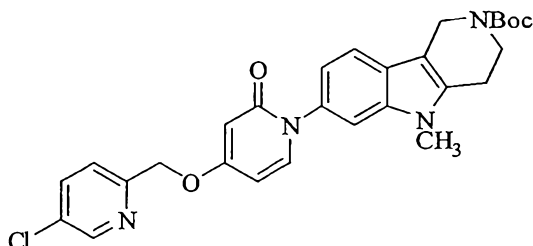
Fórmula Química: $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}$
 Massa Exata: 461,12
 Peso Molecular: 461,87

5-metil-7-(2-oxo-4-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)piridin-1 carboxilato de (2H)-il)-3,4-di-hidro-1H-pirido[4, 3-b]indol-2(5H)-*terc*-butila (60 mg, 0,11 mmol) foi desprotegido e convertido no sal de cloreto conforme o procedimento do Exemplo 30 (etapas e e g) para fornecer o composto do título (44 mg, 88%) como um sólido amarelo: mp 315–320 °C; ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,54 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 7,2, 1,9$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 8,3, 1,8$ Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,69 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,22 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H); ESI MS m/z 426 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (Método B) 95,9% (AUC), $t_R = 11,7$ min.

EXEMPLO 51

Preparação de dicloreto de 4-((5-Cloropiridin-2-il)metóxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona

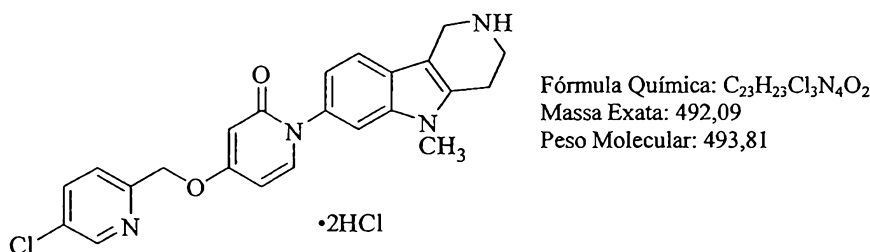
a) carboxilato de 7-(4-((5-cloropiridin-2-il)metóxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metil-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-*terc*-butila



Fórmula Química: $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_4$
 Massa Exata: 520,19
 Peso Molecular: 521,01

4-((5-fluoropiridin-2-il)metóxi)piridin-2(1*H*)-ona (127 mg, 0,537 mmol) e carboxilato de 7-bromo-5-metil-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-*terc*-butila (200 mg, 1,1 mmol) reagiu conforme o procedimento do Exemplo 30 (etapa g) para fornecer o composto do título (113 mg, 40%) como um sólido branco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,59 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,09 (dd, *J* = 7,5, 2,7 Hz, 1H), 6,05 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,84 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,82 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 1,50 (s, 9H).

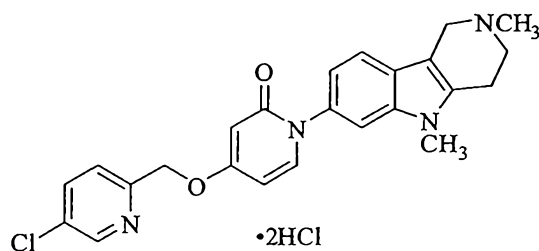
b) dicloreto de 4-((5-cloropiridin-2-il)metóxi)-1-(9-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona



Carboxilato de 7-(4-((5-Cloropiridin-2-il)metóxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-5-metil-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-*terc*-butila (108 mg, 0,207 mmol) foi desprotegido e convertido no sal de dicloreto conforme o procedimento do Exemplo 30 (etapas e e g) para fornecer o composto do título (99 mg, 97%) como um sólido branco: mp 290–320°C dec; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8,61 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 6,36 (dd, *J* = 7,6, 2,2 Hz, 1H), 6,13 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,67 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,02 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H); ESI MS *m/z* 421 [M + H]⁺; HPLC (Método B) 98,2% (AUC), *t_R* = 12,0 min.

EXEMPLO 52

Preparação de dicloreto de 4-((5-Cloropiridin-2-il)metóxi)-1-(2,5-dimetil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona



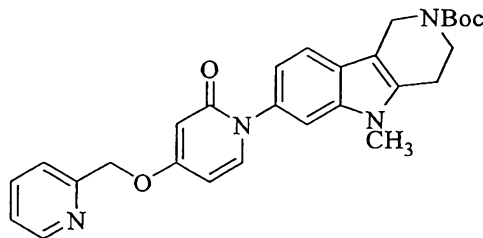
Fórmula Química: $C_{24}H_{25}Cl_3N_4O_2$
 Massa Exata: 506,10
 Peso Molecular: 507,84

4-((5-cloropiridin-2-il)metóxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (50 mg, 0,12 mmol) reagiu conforme o procedimento do Exemplo 47 para fornecer uma base livre. A conversão do sal de dicloreto utilizando o procedimento do Exemplo 30 (etapa g) forneceu o composto do título (39 mg, 64%) como um sólido branco: mp 278–282°C; 1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,96–7,92 (m, 1H), 7,61 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 6,34 (dd, J = 7,6, 2,6 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,75 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,95–3,85 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,63 (m, 1H), 3,31 (m sobreposto pelo solvente, 2H), 3,13 (s, 3H); ESI MS m/z 435 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) 98,9% (AUC), t_R = 12,1 min.

EXEMPLO 53

Preparação de dicloreto de 1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(piridin-2-ilmetóxi)piridin-2(1H)-ona

a) carboxilato de 5-metil-7-(2-oxo-4-(piridin-2-ilmetóxi)piridin-1(2H)-il)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-2(5H)-*terc*-butila

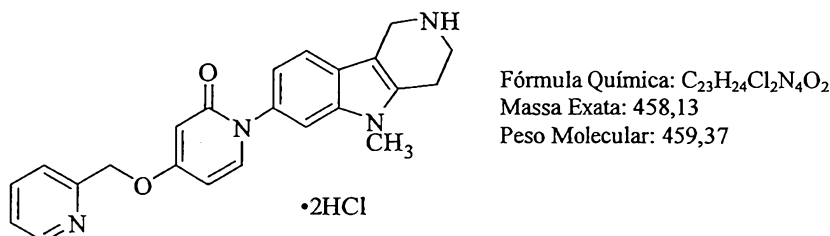


Fórmula Química: $C_{28}H_{30}N_4O_4$
 Massa Exata: 486,23
 Peso Molecular: 486,56

4-(piridin-2-ilmetóxi)piridin-2(1H)-ona (110 mg, 0,54 mmol) e carboxilato de 7-bromo-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-2(5H)-*terc*-butila (200 mg, 0,54 mmol) reagiu conforme o procedimento do Exemplo 30 (etapa g) para fornecer o composto do título (113 mg, 43%) como um óleo amarelo: 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,63 (ddd, J = 4,9, 1,6, 0,9 Hz, 1H), 7,75 (sobreposto ddd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 7,5

Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,26 (m sobreposto com solvente, 1H), 7,01 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,12–6,07 (m, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,84 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,82 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 1,52 (s, 9H).

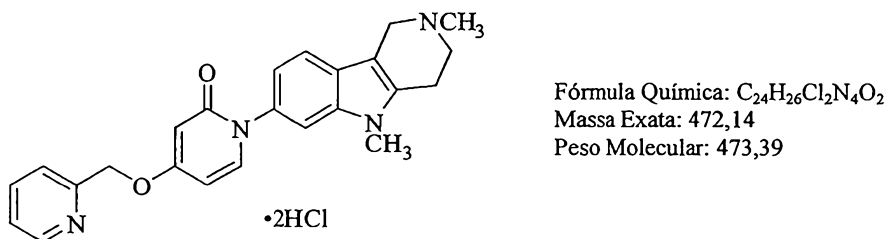
b) dicloreto de de 1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(piridin-2-ilmetóxi)piridin-2(1*H*)-ona



Carboxilato de 5-metil-7-(2-oxo-4-(piridin-2-ilmetóxi)piridin-1(2*H*)-il)-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-*tert*-butila (113 mg, 0,23 mmol) foi desprotegido e convertido no sal de dicloreto conforme o procedimento do Exemplo 30 (etapas e e g) para fornecer o composto do título (81 mg, 77%) como um sólido branco: mp 206–211°C; 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,88 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,59 (dd, $J = 7,9, 1,5$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,01 (sobreposto dd, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz, 1H), 6,44 (dd, $J = 7,6, 2,7$ Hz, 1H), 6,21 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,68 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,21 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H); ESI MS m/z 387 [$M + H$] $^+$; HPLC (Método B) 98% (AUC), $t_R = 9,3$ min.

EXEMPLO 54

Preparação de dicloreto de 1-(2,5-dimetil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(piridin-2-ilmetóxi)piridin-2(1*H*)-ona



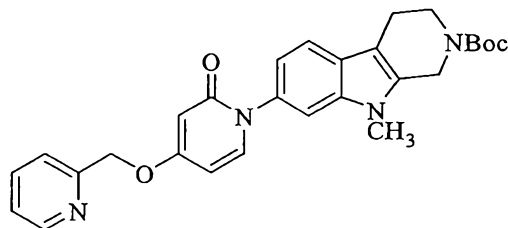
1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(piridin-2-ilmetóxi)piridin-2(1*H*)-ona (45 mg, 0,116 mmol) reagiu conforme o procedimento do Exemplo 47 para fornecer a base livre. A conversão do sal de

dicloreto utilizando o procedimento do Exemplo 30 (etapa g) forneceu o composto do título (54 mg, 98%) como um sólido branco: mp 260–265°C; ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,87 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,58 (sobreposto dd, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,00 (sobreposto dd, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,07 (dd, $J = 8,3, 1,7$ Hz, 1H), 6,44 (dd, $J = 7,5, 2,6$ Hz, 1H), 6,20 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,76 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 4,40 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,29–3,17 (m sobreposto pelo solvente, 2H), 3,13 (s, 3H); ESI MS m/z 401 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (Método B) >99% (AUC), $t_R = 9,2$ min.

EXEMPLO 55

Preparação de dicloreto de 1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b] indol-7-il)-4-(piridin-2-ilmetóxi)piridin-2(1H)-ona

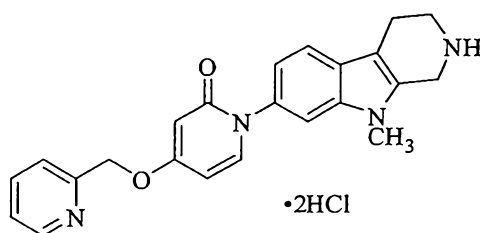
a) carboxilato de 9-metil-7-(2-oxo-4-(piridin-2-ilmetóxi)piridin-1(2H)-il)-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-*terc*-butila



Fórmula Química: $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$
 Massa Exata: 486,23
 Peso Molecular: 486,56

4-(Piridin-2-ilmetóxi)piridin-2(1H)-ona (138 mg, 0,682 mmol) e carboxilato de 7-bromo-9-metil-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(9H)-*terc*-butila (250 mg, 0,68 mmol) reagiu conforme o procedimento do Exemplo 30 (etapa g) para fornecer o composto do título (170 mg, 51%) como uma espuma branca: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,63 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 7,76 (sobreposição ddd, $J = 7,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,29–7,26 (m sobreposição pelo solvente, 2H), 7,01 (dd, $J = 8,2, 1,8$ Hz, 1H), 6,12–6,07 (m, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,74 (br s, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,79 (s, 2H), 1,51 (s, 9H).

b) dicloreto de 1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-4-(piridin-2-ilmetóxi)piridin-2(1H)-ona

Fórmula Química: $C_{23}H_{24}Cl_2N_4O_2$

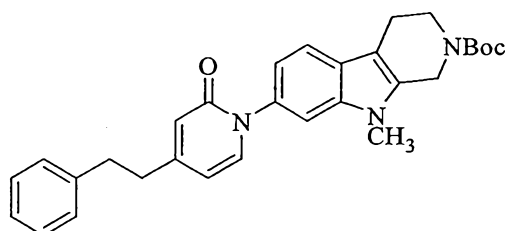
Massa Exata: 458,13

Peso Molecular: 459,37

Carboxilato de 9-metil-7-(2-oxo-4-(piridin-2-ilmetóxi)piridin-1(2H)-il)-3,4-di-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-*terc*-butila (167 mg, 0,34 mmol) foi desprotegido e convertido no sal de dicloreto conforme o procedimento do Exemplo 30 (etapas e e g) para fornecer o composto do título (124 mg, 79%)
 5 como um sólido amarelo: mp 226–231°C; 1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,89 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,61 (sobreposição ddd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,02 (sobreposição dd, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz, 1H), 6,44 (dd, $J = 7,6, 2,7$ Hz, 1H), 6,21 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,56
 10 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,60 (t, $J = 6,0$, 2H), 3,13 (t, $J = 6,0$, 2H); ESI MS m/z 387 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) 98,6% (AUC), $t_R = 9,2$ min.

EXEMPLO 56**Preparação de dicloreto de 1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-4-fenetilpiridin-2(1H)-um**

15 a) carboxilato de 9-metil-7-(2-oxo-4-fenetilpiridin-1(2H)-il)-3,4-di-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-*terc*-butila

Fórmula Química: $C_{30}H_{33}N_3O_3$

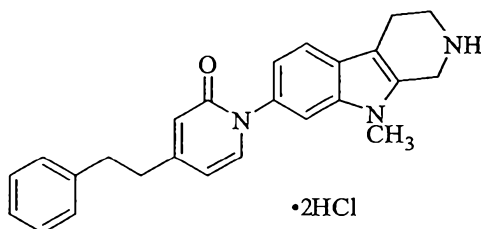
Massa Exata: 483,25

Peso Molecular: 483,60

4-fenetilpiridin-2(1H)-ona (817 mg, 4,10 mmols) e carboxilato de 7-bromo-9-metil-3,4-di-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-*terc*-butila (1,5g, 4,1 mmols) reagiu conforme o procedimento do Exemplo 30 (etapa g) para fornecer o composto do título (1,2g, 60%) como um sólido amarelo: 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,34–7,29 (m, 4H), 7,26–7,20 (m, 3H), 7,03 (dd, $J = 8,2, 1,5$ Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,09 (dd, $J = 6,9, 1,6$ Hz, 1H), 4,63 (br s, 2H), 3,74 (br s, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,98–2,91 (m, 2H), 2,84–
 20

2,79 (m, 4H), 1,51 (s, 9H).

b) dicloreto de 1-(9-Metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)-4-fenetilpiridin-2(1*H*)-ona



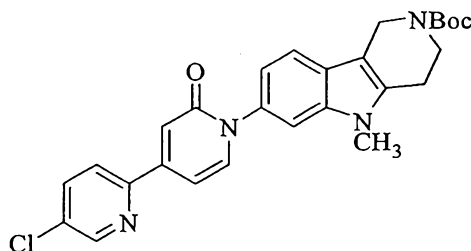
Fórmula Química: $C_{25}H_{27}Cl_2N_3O$
 Massa Exata: 455,15
 Peso Molecular: 456,41

Carboxilato de 9-metil-7-(2-oxo-4-fenetilpiridin-1(2*H*)-il)-3,4-di-
 5 hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-*terc*-butila (1,2g, 2,4 mmols) foi desprotegi-
 do e convertido no sal de dicloreto conforme o procedimento do Exemplo 30
 (etapas e e g) para fornecer o composto do título (550 mg, 51%) como um
 sólido amarelo: mp 280–295°C; 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,67 (s, 2H),
 7,59–7,52 (m, 3H), 7,35–7,27 (m, 4H), 7,24–7,17 (m, 1H), 7,01 (dd, J = 7,4,
 10 2,0 Hz, 1H), 6,38–6,27 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,42 (t, J = 6,4 Hz,
 2H), 2,97–2,89 (m, 4H), 2,81–2,76 (m, 2H); ESI MS m/z 384 $[M + H]^+$; HPLC
 (Método B) >99% (AUC), t_R = 13,3 min.

EXEMPLO 57

Preparação de dicloreto de 4-(5-Cloropiridin-2-il)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-
 15 hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona

a) carboxilato de 7-(4-(5-cloropiridin-2-il)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-5-
 metil-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-*terc*-butila

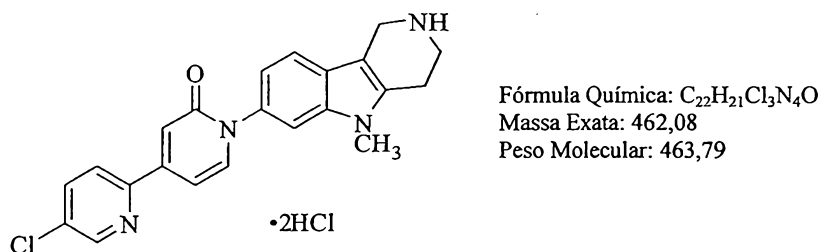


Fórmula Química: $C_{27}H_{27}ClN_4O_3$
 Massa Exata: 490,18
 Peso Molecular: 490,98

carboxilato de 4-(5-cloropiridin-2-il)piridin-2(1*H*)-ona (111 mg,
 0,537 mmol) e 7-bromo-5-metil-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-*terc*-
 20 butila (200 mg, 0,54 mmol) reagiram conforme o procedimento do Exemplo
 30 (etapa g) para fornecer o composto do título (80 mg, 30%) como um sólido
 verde: 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,79 (dd, J =

8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J = 7,1, 1,8$ Hz, 1H), 4,65 (br s, 2H), 3,85 (br s, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,83 (br s, 2H), 1,50 (s, 9H).

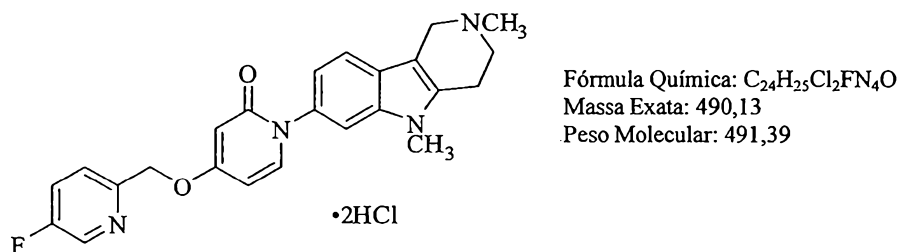
- 5 b) dicloreto de 4-(5-cloropiridin-2-il)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2-(1H)-ona



- Carboxilato de 7-(4-(5-cloropiridin-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metil-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-*terc*-butila (80 mg, 0,16 mmol) foi desprotegido e convertido no sal de dicloreto conforme o procedimento do
- 10 Exemplo 30 (etapas e e g) para fornecer o composto do título (40 mg, 54%) como um sólido branco: 1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,74 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J = 8,7, 2,4$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 8,5, 1,8$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,68 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,22 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H); ESI MS m/z 391 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) >99% (AUC), $t_R = 12,2$ min
- 15

EXEMPLO 59

Preparação de dicloreto de 1-(2,5-dimetil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-((5-fluoropiridin-2-il)metóxi)piridin-2(1H)-ona

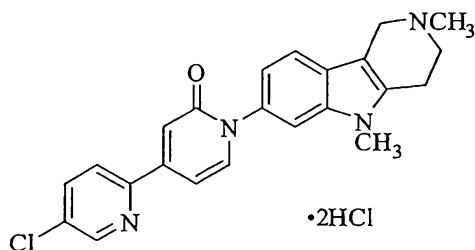


- 20 4-((5-fluoropiridin-2-il)metóxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (75 mg, 0,19 mmol) reagiu conforme o procedimento do Exemplo 47 para fornecer uma base livre. A conversão do

sal de dicloreto utilizando o procedimento do Exemplo 30 (etapa g) forneceu o composto do título (71 mg, 78%) como um sólido branco: mp 215–230°C; ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,65 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,91 (sobreposição ddd, $J = 9,6, 2,1$ Hz, 1H), 7,83–7,20 (m, 2H), 7,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz, 1H), 6,59 (dd, $J = 7,5, 2,6$ Hz, 1H), 6,36 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,76 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 4,39 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 3,94–3,82 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,65–3,58 (m, 2H), 3,13 (s, 3H); ESI MS m/z 419 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (Método B) 95,8% (AUC), $t_R = 11,0$ min.

10 EXEMPLO 60

Preparação de dicloreto de 4-(4-Cloropiridin-2-il)-1-(2,5-dimetil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona

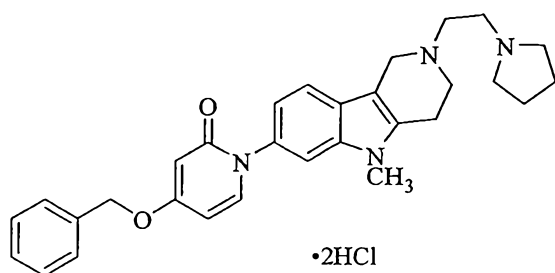


Fórmula Química: $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}$
 Massa Exata: 476,09
 Peso Molecular: 477,81

4-(5-cloropiridino-2-il)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (57 mg, 0,14 mmol) reagiu conforme o procedimento do Exemplo 47 para fornecer a base livre. A conversão do sal de dicloreto utilizando o procedimento do Exemplo 30 (etapa g) forneceu o composto do título (54,5 mg, 81%) como um sólido amarelo: ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,72 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,99 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 7,2, 1,8$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J = 8,3, 1,8$ Hz, 1H), 4,80–4,72 (br m, 1H), 4,46–4,34 (m, 1H), 3,96–3,86 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,65–3,55 (br m, 1H), 3,28 (s, 2H), 3,14 (s, 3H); ESI MS m/z 405 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (Método B) >99% (AUC), $t_R = 12,0$ min.

EXEMPLO 61

25 Preparação de dicloreto de 4-(benzilóxi)-1-(5-metil-2-(2-pirrolidino-1-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona

Fórmula Química: $C_{30}H_{36}Cl_2N_4O_2$

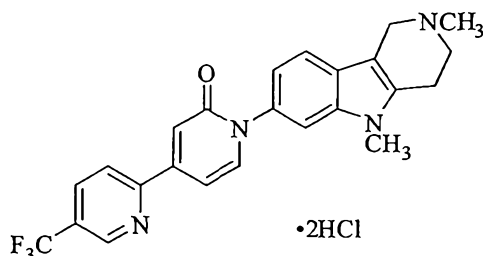
Massa Exata: 554,22

Peso Molecular: 555,54

4-(benzilóxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (180mg, 0,46 mmol), cloreto de 1-(2-cloroetil)pirrolidina (95 mg, 0,56 mmol), (*i*-Pr)₂EtN (0,25 mL, 1,4 mmol) foram combinados em etanol (2 mL) e aquecidos a 60°C durante 2 horas. A purificação por HPLC preparativa e a conversão no sal de dicloreto utilizando o procedimento do Exemplo 30 (etapa g) forneceu o composto do título como um sólido branco: mp 285–289°C; ¹H RMN (300 MHz, D₂O) δ 7,50 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,42–7,31 (m, 6H), 6,96 (dd, *J* = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 6,27 (dd, *J* = 7,7, 2,6 Hz, 1H), 6,10 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 5,90 (s, 2H), 4,59 (br s, 2H), 3,81–3,59 (m, 8H), 3,55 (s, 3H), 3,20 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,18–3,05 (br m, 2H), 2,15–1,90 (m, 4H); ESI MS *m/z* 483 [*M* + *H*]⁺; HPLC (Método B) 98,8% (AUC), *t_R* = 11,3 min.

EXEMPLO 62

Preparação de dicloreto de 1-(2,5-dimetil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piridin-2 (1H)-ona

Fórmula Química: $C_{24}H_{23}Cl_2F_3N_4O$

Massa Exata: 510,12

Peso Molecular: 511,37

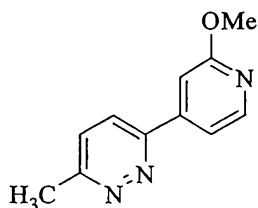
1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piridin-2(1H)-ona (68 mg, 0,16 mmol) reagiu de acordo com o procedimento do Exemplo 47 para fornecer a base livre. A conversão do sal de dicloreto utilizando o procedimento do Exemplo 30 (etapa g) forneceu o composto do título (39,6 mg, 48%) como um sólido marrom: mp 274–280°C; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 9,04 (s, 1H), 8,28 (dd, *J* = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,3

Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 7,1, 1,9$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 8,3, 1,7$ Hz, 1H), 4,80–4,71 (br m, 1H), 4,44–4,35 (br m, 1H), 3,96–3,86 (br m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,67–3,57 (br m, 1H), 3,28 (s, 2H), 3,14 (s, 3H); ESI MS m/z 439 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) 96,4% (AUC),
 5 $t_R = 12,6$ min.

EXEMPLO 63

Preparação de dicloreto de 1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b] indol-7-il)-4-(metilpiridazino-2-il)piridin-2(1H)-ona

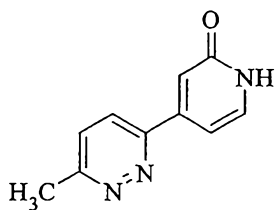
a) 3-(2-Metoxipiridin-4-il)-6 metilpiridazina



Fórmula Química: $C_{11}H_{11}N_3O$
 Massa Exata: 201,09
 Peso Molecular: 201,22

10 3-cloro-6-metilpiridazina (343 mg, 2,67 mmols) e 2-metóxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)piridina (470 mg, 2,0 mmols) reagiram de acordo com o Exemplo 31 (etapa a) para fornecer o composto do título (183 mg, de 45%) como um sólido cor creme: 1H RMN (500 MHz, CD_3Cl) δ 8,31 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 5,3, 1,5$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,79 (s, 3H).
 15

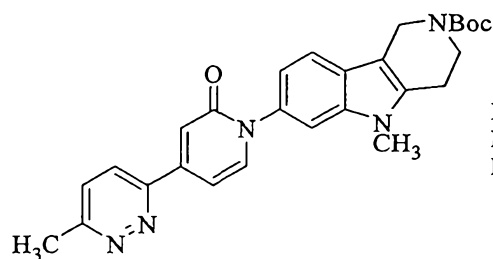
b) 4-(6-metilpiridazino-3-il)piridin-2(1H)-ona



Fórmula Química: $C_{10}H_{10}N_3O$
 Massa Exata: 187,07
 Peso Molecular: 187,20

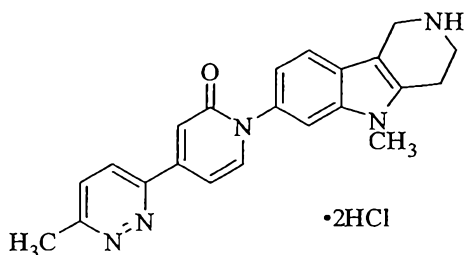
3-(2-metoxipiridin-4-il)-6-metilpiridazina (183 mg, 0,909 mmol) reagiu conforme o Exemplo 31 (etapa c) para fornecer o composto do título (133 mg, 75%) como um sólido branco: 1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,12 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,17–7,14 (m, 2H), 2,75 (s, 3H).
 20

c) carboxilato de 5-metil-7-(4-(6-metilpiridazino-3-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-terc-butila



Fórmula Química: $C_{27}H_{29}N_5O_3$
 Massa Exata: 471,23
 Peso Molecular: 471,55

- Carboxilato de 3-(2-metoxipiridin-4-il)-6-metilpiridazina (133 mg, 0,710 mmol) e 7-bromo-5-metil-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-*terc*-butila (259 mg, 0,71 mmol) reagiram conforme o procedimento do Exemplo 30 (etapa g) para fornecer o composto do título (200 mg, 59%) como um sólido amarelo: 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,29 (sobreposição ddd, $J = 7,3, 1,8$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,67 (br s, 2H), 3,91–3,83 (br m, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,89–2,83 (br m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).
- d) dicloreto de 1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(6-metilpiridazino-3-il)piridin-2(1*H*)-ona

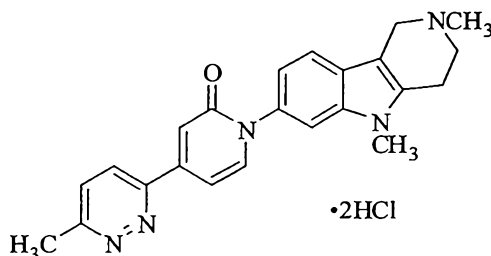


Fórmula Química: $C_{22}H_{23}Cl_2N_5O$
 Massa Exata: 443,13
 Peso Molecular: 444,36

- Carboxilato de 5-metil-7-(4-(6-metilpiridazino-3-il)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-*terc*-butila (200 mg, 0,42 mmol) foi desprotegido e convertido no sal de dicloreto conforme o procedimento do Exemplo 30 (etapas e e g) para fornecer o composto do título (57 mg, 33%) como um sólido laranja: mp 310–315°C; 1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 7,1, 1,9$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 8,3, 1,9$ Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,68 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,24 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,85 (s, 3H); ESI MS m/z 372 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) 98% (AUC), $t_R = 9,3$ min.

EXEMPLO 64

Preparação de dicloreto de 1-(2,5-Dimetil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(6-metilpiridazino-3-il)piridin-2(1H)-ona



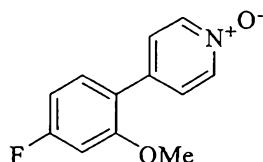
Fórmula Química: $C_{23}H_{25}Cl_2N_5O$
 Massa Exata: 457,14
 Peso Molecular: 458,38

- 5 1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(6-metil-
 piridazino-3-il)piridin-2(1H)-ona (77 mg, 0,21 mmol) reagiu conforme o pro-
 cedimento do Exemplo 47 para fornecer a base livre. A conversão do sal de
 dicloreto utilizando o procedimento do Exemplo 30 (etapa g) forneceu o
 composto do título (60 mg, 74%) como um sólido amarelo: mp 285–288°C;
 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,9 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,85
 10 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,56 (d,
 J = 8,3 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,14–7,11 (m, 2H), 4,65 (d, J = 12,1
 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 14,2, 7,5 Hz, 1H), 3,81–3,74 (m, 1H), 3,71 (s, 3H),
 3,55–3,45 (m, 1H), 3,26–3,15 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,72 (s, 3H); ESI MS m/z
 386 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) >99% (AUC), t_R = 9,4 min.

EXEMPLO 65

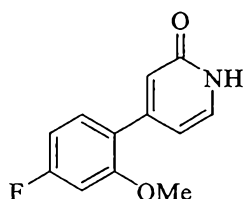
Preparação de cloreto de 4-(4-Flúor-Flúor-2-metoxifenil)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona

a) 1-óxido 4-(4-Flúor-Flúor-2-metoxifenil)piridina



Fórmula Química: $C_{12}H_{10}FN_4O_2$
 Massa Exata: 219,07
 Peso Molecular: 219,21

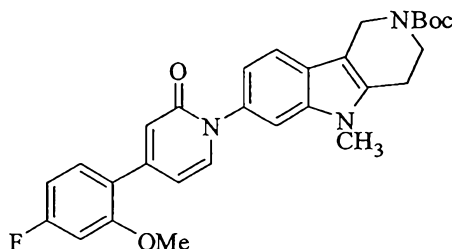
- 20 4-cloropiridin-*N*-óxido (305 mg, 2,35 mmols), ácido 4-flúor-flúor-
 2-metoxifenilborônico (1,0g, 8,8 mmols) reagiram conforme o Exemplo 39
 (etapa a) para fornecer o composto do título (450 mg, 87%) como um sólido
 cor púrpura: 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,45 (d, J
 = 7,2 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 65 Hz, 1H), 6,80–6,71 (m, 2H), 3,85 (s, 3H).

b) 4-(4-flúor-2-metoxifenil)piridin-2(1*H*)-onaFórmula Química: C₁₂H₁₀FNO

Massa Exata: 219,07

Peso Molecular: 219,21

1-óxido 4-(4-flúor-2-metoxifenil)piridina (450 mg, 2,05 mmols) reagiu conforme o procedimento do Exemplo 32 (etapa b) para fornecer o composto do título (291 mg, 66%) como um sólido marrom: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,4 (br s, 1H), 7,39–7,31 (m, 2H), 7,03 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 6,85 (sobreposição dd, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,27 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H).

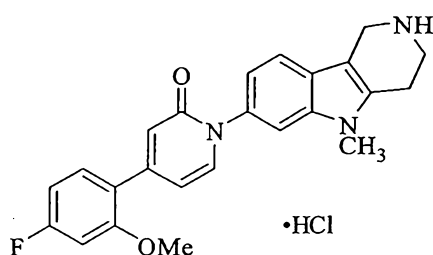
c) carboxilato de 7-(4-(4-flúor-2-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-5-metil-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-*terc*-butilaFórmula Química: C₂₉H₃₀FN₃O₄

Massa Exata: 503,22

Peso Molecular: 503,56

4-(4-flúor-2-metoxifenil)piridin-2(1*H*)-ona (100 mg, 0,45 mmol) e carboxilato de 7-bromo-5-metil-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-*terc*-butila (166 mg, 0,454 mmol) reagiram conforme o procedimento do Exemplo 30 (etapa g) para fornecer o composto do título (106 mg, 46%) como um óleo amarelo: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,53 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,39–7,32 (m, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,80–6,70 (m, 3H), 6,46 (dd, *J* = 7,1, 1,9 Hz, 1H), 4,66 (br s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,86–3,78 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,83 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 1,50 (s, 9H).

d) cloreto de 4-(4-flúor-2-metoxifenil)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona

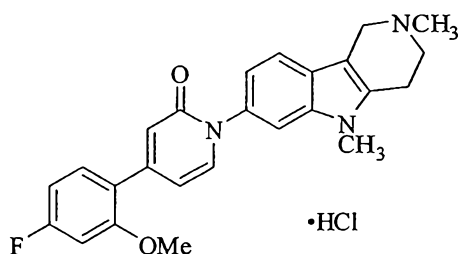


Fórmula Química: $C_{24}H_{23}ClFN_3O_2$
 Massa Exata: 439,15
 Peso Molecular: 439,91

Carboxilato de 7-(4-(4-flúor-2-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metil-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-*terc*-butila (106 mg e 0,211 mmol) foi desprotegido conforme o procedimento do Exemplo 30 (etapa e) para fornecer a base livre (74 mg, 88%). A base livre foi convertida no sal de cloreto conforme o procedimento do Exemplo 30 (etapa g) para fornecer o composto do título (35 mg, 89%) como um sólido amarelo: mp 296–300°C; 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,56 (br s, 2H), 7,64 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,62–7,55 (m, 2H), 7,47 (dd, J = 8,4, 6,9 Hz, 1H), 7,12–7,06 (m, 2H), 6,90 (sobreposição ddd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 7,1, 1,8 Hz, 1H), 4,37–4,30 (br m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,56–3,45 (br m, 2H), 3,10 (t, J = 5,5 Hz, 2H); ESI MS m/z 404 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) >99% (AUC), t_R = 12,5 min.

EXEMPLO 66

Preparação de cloreto de 1-(2,5-dimetil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(4-fluorfenil-2-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona



Fórmula Química: $C_{25}H_{25}ClN_3O_2$
 Massa Exata: 453,16
 Peso Molecular: 453,94

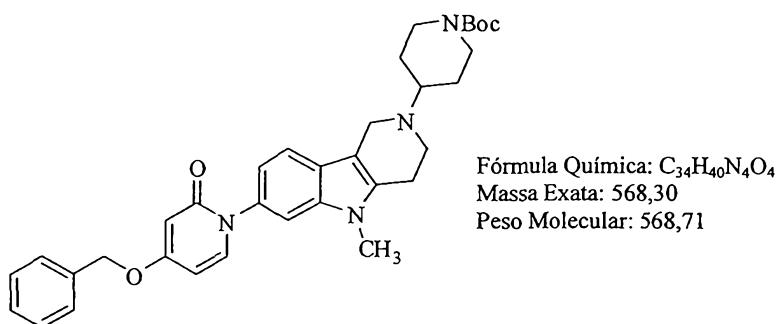
4-(4-flúor-2-metoxifenil)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (37 mg, 0,092 mmol) reagiu conforme o procedimento do Exemplo 47 para fornecer a base livre. A conversão do sal de dicloreto utilizando o procedimento do Exemplo 30 (etapa g) forneceu o composto do título (21 mg, 52%) como um sólido amarelo: mp 294–298°C; 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,83 (br s, 1H), 7,65 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,4, 6,9 Hz, 1H), 7,12–7,10 (m, 1H), 7,08 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,91 (sobreposição ddd, J =

8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,48 (dd, $J = 7,1, 1,6$ Hz, 1H), 4,62 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 4,30 (dd, $J = 14,2, 7,5$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,80–3,76 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,52–3,42 (m, 1H), 3,24–3,15 (m, 2H), 2,79 (d, $J = 4,6$ Hz, 3H); ESI MS m/z 418 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) >99% (AUC), $t_R = 12,6$ min

EXEMPLO 67

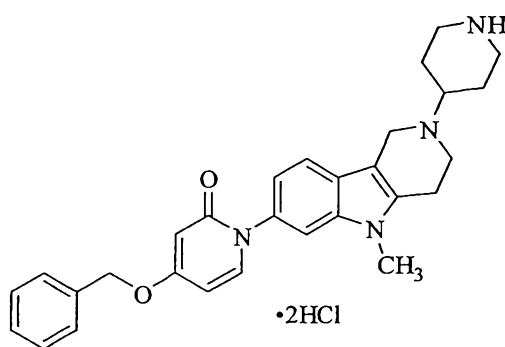
Preparação de dicloreto de 4-(benzilóxi)-1-(5-metil-2-(piperidino-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona

- a) carboxilato de 4-(7-(4-(benzilóxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metil-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-il)piperidino-1-*terc*-butila



- 4-(benzilóxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il) piridin-2(1H)-ona (100 mg, 0,26 mmol) e 4-oxopiperidino-1-carboxilato de *terc*-butila (27 mg, 0,26 mmol) foi agitado em cloreto de metileno (1 mL) e AcOH (0,1 mL), e complexo borano picolina (27 mg, 0,26 mmol) foi acrescentado. Após agitar por 16 horas, a mistura foi diluída com cloreto de metileno, lavada com solução de carbonato de sódio e concentrada. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia rápida em coluna (sílica-gel, (AcOEt /hexanos 01:01)/(metanol/amônia 10:01), 10:0 para 9:1) para fornecer o composto do título (90 mg, 61%) como um sólido branco: 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45–7,36 (m, 5H), 7,32–7,30 (m, 1H), 7,32–7,27 (m, 2H), 6,99 (dd, $J = 8,2, 1,6$ Hz, 1H), 6,05–6,01 (m, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,04–2,93 (m, 2H), 2,88–2,66 (m, 5H), 198–187 (m, 2H), 1.60–154 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

- b) dicloreto de 4-(benzilóxi)-1-(5-metil-2-(piperidino-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona

Fórmula Química: $C_{29}H_{34}Cl_2N_4O_2$

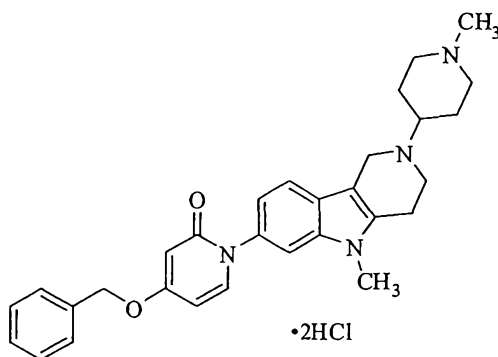
Massa Exata: 540,21

Peso Molecular: 541,51

Carboxilato de 4-(7-(4-benzilóxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metil-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-il)piperidino-1-terc-butila (90 mg, 0,16 mmol) foi desprotegido e convertido no sal de dicloreto conforme o procedimento do Exemplo 30 (etapa e e g) para fornecer o composto do título (85 mg, 100%) como um sólido laranja: 1H RMN (500 MHz, D_2O) δ 7,56–7,53 (m, 2H), 7,48–7,40 (m, 6H), 7,02 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 6,33 (dd, J = 7,5, 2,4 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,63 (br s, 2H), 4,09–3,79 (br m, 2H), 3,69–3,53 (m, 6H), 3,26–3,23 (m, 2H), 3,14 (t, J = 12,8 Hz, 2H), 2,49 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 2,16–2,04 (m, 2H); ESI MS m/z 469 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) 98,1% (AUC), t_R = 11,4 min.

EXEMPLO 68

Preparação de dicloreto de 4-(benzilóxi)-1-(5-metil-2-(1-metilpiperidino-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona

Fórmula Química: $C_{30}H_{36}Cl_2N_4O_2$

Massa Exata: 554,22

Peso Molecular: 555,54

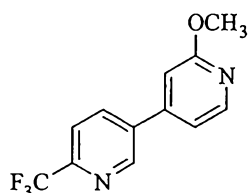
4-(benzilóxi)-1-(5-metil-2-(piperidino-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (50 mg, 0,11 mmol) foi metilado conforme o procedimento do Exemplo 47 para fornecer o composto do título (30 mg, 51%) como um sólido branco: 1H RMN (500 MHz, D_2O) δ 7,56–7,52 (m, 2H), 7,48–7,38 (m, 6H), 7,02 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 6,33 (dd, J = 7,5, 2,6 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,85–3,83 (m,

2H), 3,74–3,71 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,26–3,14 (m, 5H), 2,89 (s, 3H), 2,55–2,50 (m, 2H), 2,19–2,12 (m, 2H); ESI MS m/z 483 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) >99% (AUC), t_R = 11,4 min.

EXEMPLO 69

5 Preparação de dicloreto de 1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b] indol-7-il)-4-(6-(trifluormetil)piridin-3-il)piridin-2 (1H)-ona

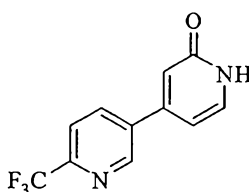
a) 2'-metóxi-6-(trifluormetil)-3,4'-bipiridina



Fórmula Química: $C_{12}H_9F_3N_2O$
 Massa Exata: 254,07
 Peso Molecular: 254,21

2-metóxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)piridina (1,24g, 0,53 mmol) e 5-bromo-2-(trifluormetil)piridina (2,4g, 11 mmol) reagiram conforme o Exemplo 31 (etapa a) para fornecer o composto do título (1,1g, 81%) como um sólido branco: ESI MS m/z 255 $[M + H]$.

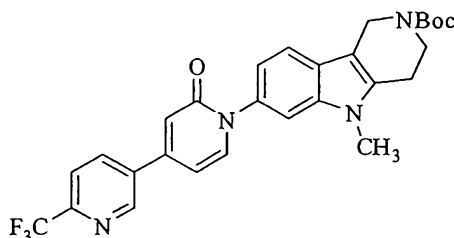
b) 4-(6-(trifluormetil)piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona



Fórmula Química: $C_{11}H_7F_3N_2O$
 Massa Exata: 472,14
 Peso Molecular: 473,39

2'-metóxi-6-(trifluormetil)-3,4'-bipiridina (1,1g, 4,3 mmols) reagiu conforme o Exemplo 31 (etapa c) para fornecer o composto do título (522 mg, 50%) como um sólido branco: 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,8 (br s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,40 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,63 (dd, J = 6,7, 1,3 Hz, 1H).

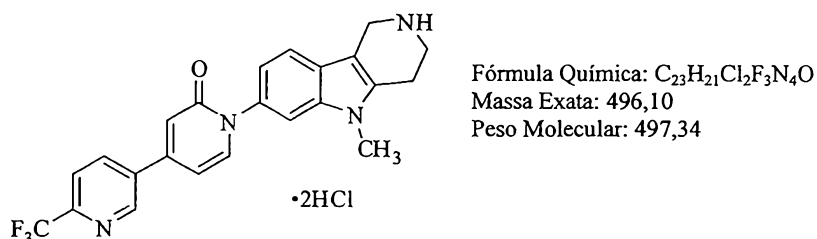
c) carboxilato de 5-metil-7-(2-oxo-4-(6-(trifluormetil)piridin-3-il)piridin-1(2H)-il)-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-terc-butila



Fórmula Química: $C_{28}H_{27}F_3N_4O_3$
 Massa Exata: 524,20
 Peso Molecular: 524,53

4-(6-(trifluormetil)piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona (131 mg, 0,54 mmol) e carboxilato de 7-bromo-5-metil-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-*tert*-butila (200 mg, 0,54 mmol) reagiram com o procedimento do Exemplo 30 (etapa g) para fornecer o composto do título (167 mg, 59%) como um sólido verde: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,99 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,10 (dd, $J = 8,1, 1,8$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,60–7,54 (m, 2H), 7,32 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,49 (dd, $J = 7,1, 2,0$ Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,85 (br m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,84 (s, 2H), 1,50 (s, 9H).

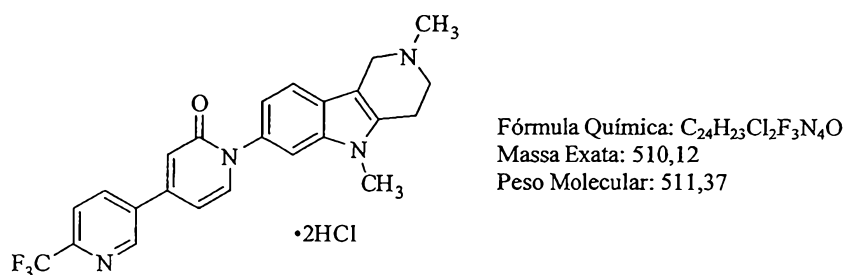
d) dicloreto de 1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(6-(trifluormetil)piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona



5-metil-7-(2-oxo-4-(6-(trifluormetil)piridin-3-il)piridin-1(2*H*)-il)-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-carboxilato de *tert*-butila (165 mg, 0,315 mmol) foi desprotegido e convertido no sal de dicloreto conforme o procedimento do Exemplo 30 (etapa e e g) para fornecer o composto do título (40 mg, 26%) como um sólido amarelo: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,41 (dd, $J = 8,2, 1,7$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J = 8,3, 1,9$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,89 (dd, $J = 7,1, 2,0$ Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,68 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,22 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H); ESI MS m/z 425 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (Método B) >99% (AUC), $t_R = 12,3$ min.

EXEMPLO 70

Preparação de 1-(2,5-dimetil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(6-(trifluormetil)piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona

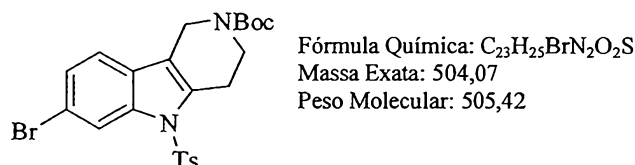


1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(6-(trifluormetil)piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona (77 mg, 0,18 mmol) reagiu conforme o procedimento do Exemplo 47 e se converteu no dicloreto para fornecer o composto do título (27 mg, 29%) como um sólido amarelo: mp 295–300°C; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 9,09 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,42 (dd, *J* = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J* = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 7,1, 2,0 Hz, 1H), 4,79–4,37 (br m, 2H), 3,90–3,60 (br m, 5H), 3,30 (br m, 2H), 3,14 (s, 3H); ESI MS *m/z* 439 [M + H]⁺; HPLC (Método B) >99% (AUC), *t_R* = 12,4 min

EXEMPLO 71

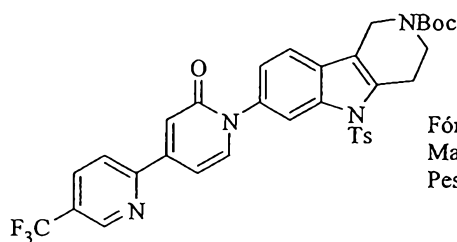
Preparação de dicloreto de 1-(2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)piridin-2(1H)-ona

a) 7-bromo-5-tosil-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de *tert*-butila



Carboxilato de 7-bromo-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-*tert*-butila (1,07g, 3,04 mmols) reagiu conforme o procedimento do Exemplo 87 (etapa a) para fornecer o composto do título (1,39 g, 91%) como um sólido branco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,35 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,28–7,21 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,77–3,65 (br m, 2H), 3,11–3,03 (br m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,48 (s, 9H).

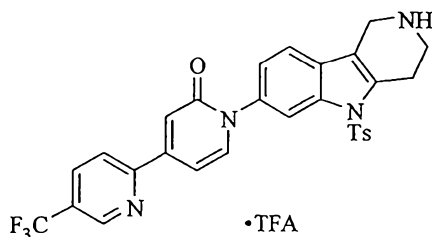
b) carboxilato de 7-(2-oxo-4-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)piridin-1(2H)-il)-5-tosil-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-*tert*-butila



Fórmula Química: $C_{34}H_{31}F_3N_4O_5S$
 Massa Exata: 664,20
 Peso Molecular: 664,69

4-(5-(trifluormetil)piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona (131 mg, 0,54 mmol) e 7-bromo-5-metil-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de *terc*-butila (255 mg, 0,505 mmol) reagiram conforme o procedimento do Exemplo 30 (etapa g) para fornecer o composto do título (125 mg, 34%) como um óleo amarelo: 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,01 (s, 1H), 8,29 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,29–7,23 (m, 4H), 7,09 (dd, J = 7,2, 1,8 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,80–3,73 (br m, 2H), 3,18–3,09 (br m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,50 (s, 9H).

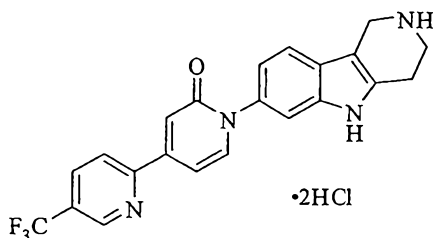
b) sal de ácido trifluoracético e 1-(5-Tosil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)piridin-2(1H)-ona



Fórmula Química: $C_{31}H_{23}F_6N_4O_4S$
 Massa Exata: 661,13
 Peso Molecular: 661,59

Carboxilato de 7-(2-oxo-4-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)piridin-1(2H)-il)-5-tosil-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-*terc*-butila (165 mg, 0,248 mmol) foi agitada na TFA (3 mL) e cloreto de metileno (1 mL) por 3 horas. A concentração da solução sob pressão reduzida forneceu o composto do título (164 mg, 100%) como um óleo amarelo; ESI MS m/z 565 $[M + H]^+$.

c) dicloreto de 1-(2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(5-(trifluormetil)piridin-3-il)piridin-2(1H)-ona



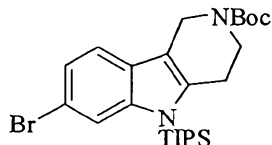
Fórmula Química: $C_{22}H_{19}Cl_2F_3N_4O$
 Massa Exata: 482,09
 Peso Molecular: 483,31

Sal de ácido trifluoracético 1-(5-tosil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido [4,3-*b*]indol-7-il)-4-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)piridin-2(1*H*)-ona (163 mg, 0,248 mmol) foi desprotegido e convertido ao sal de dicloreto conforme o procedimento do Exemplo 106 (etapa b) para fornecer o composto do título (30 mg, 25%) como um sólido laranja: mp 308–313°C; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 9,04 (s, 1H), 8,28 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 7,1, 2,0 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J* = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,65 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,21 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H); ESI MS *m/z* 411 [M + H]⁺; HPLC (Método B) 97,6% (AUC), *t_R* = 12,4 min.

EXEMPLO 72

Preparação de cloreto de 1-(2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(6-(trifluormetil)piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona

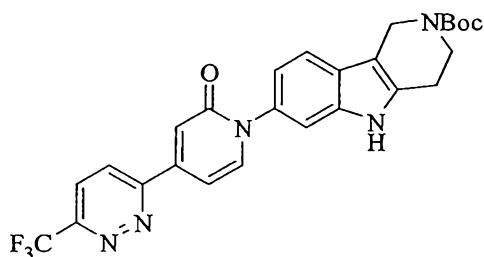
a) carboxilato de 7-bromo-5-(tri-isopropilsilil)-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-*tert*-butila



Fórmula Química: C₂₅H₃₉BrN₂O₂Si
 Massa Exata: 506,20
 Peso Molecular: 507,58

Carboxilato de 7-bromo-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-*tert*-butila (300 mg, 0,85 mmol) foi dissolvido em DMF (3 mL) e o NaH (60% em peso de dispersão em óleo mineral, 40 mg, 1,02 mmol) foi adicionado. Após agitar por 1 hora, a mistura foi coclocada em água e extraída com EtOAc. A concentração dos extratos orgânicos e a purificação do resíduo por cromatografia rápida em coluna (sílica-gel, EtOAc/hexanos), forneceu o composto do título (262 mg, 61%) como um óleo incolor: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,70 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,76–3,71 (br m, 2H), 2,96–2,90 (br m, 2H), 1,81–1,71 (m, 3H), 1,51 (s, 9H), 1,15 (d, *J* = 7,5 Hz, 18H).

b) carboxilato de 7-(2-oxo-4-(6-(trifluormetil)piridin-3-il)piridin-1(2*H*)-il)-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-*tert*-butila

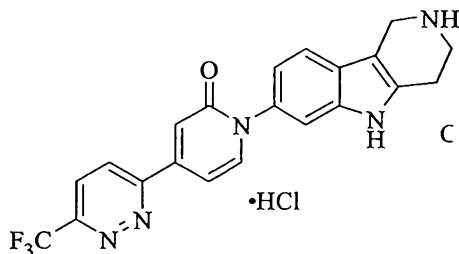
Fórmula Química: $C_{26}H_{24}F_3N_5O_3$

Massa Exata: 511,18

Peso Molecular: 511,50

Carboxilato de 7-bromo-5-(tri-isopropilsilil)-3,4-di-hidro-1*H*-pirido [4,3-*b*]indol-2(5*H*)-*terc*-butila (260 mg, 0,51 mmol) e 4-(6-(trifluormetil) piridazino-3-il)piridin-2(1*H*)-ona (123 mg, 0,510 mmol) reagiu conforme o procedimento do Exemplo 30 (etapa g) para fornecer o composto do título (80 mg, 30%) como um sólido amarelo: ESI MS m/z 512 $[M + H]^+$.

c) cloreto de 1-(2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(6-(trifluormetil)piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona

Fórmula Química: $C_{21}H_{17}ClF_3N_5O$

Massa Exata: 447,11

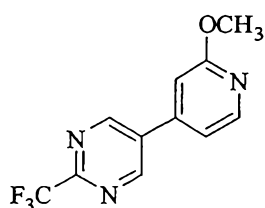
Peso Molecular: 447,84

Carboxilato de 7-(2-oxo-4-(6-(trifluormetil)piridazino-3-il)piridin-1(2*H*)-il)-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-*terc*-butila (80 mg, 0.15 mmol) foi desprotegido e convertido no sal de cloreto conforme o procedimento do Exemplo 30 (etapa e e g) para fornecer o composto do título (30 mg, 44%) como um sólido laranja: mp 314–318°C; 1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,52 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 7,2, 2,0$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J = 7,4, 2,0$ Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,65 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,21 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H); ESI MS m/z 412 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) 96,0% (AUC), $t_R = 11,6$ min.

EXEMPLO 73

Preparação de cloreto de 1-(5-Metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(2-(trifluormetil)piridin-5-il)piridin-2(1*H*)-ona

a) 5-(2-Metoxipiridin-4-il)-2-(trifluormetil)pirimidina

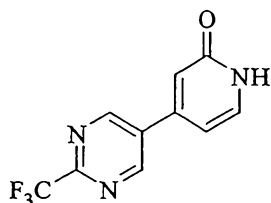
Fórmula Química: $C_{11}H_8F_3N_3O$

Massa Exata: 255,06

Peso Molecular: 255,20

2-Metóxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)piridina (2,0g, 8,5 mmols) e 5-cloro-2-(trifluormetil)pirimidina (2,3g, 13 mmols) reagiram conforme o Exemplo 31 (etapa a) para fornecer o composto do título (1,0g, 46%) como um sólido branco: 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,10 (s, 2H), 8,35 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 5,5, 1,6 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H).

b) 4-(2-(trifluormetil)piridin-5-il)piridin-2(1H)-ona

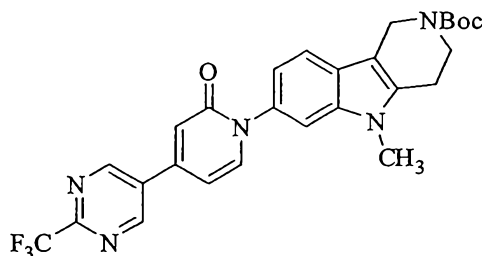
Fórmula Química: $C_{10}H_6F_3N_4O$

Massa Exata: 241,05

Peso Molecular: 241,17

5-(2-metoxipiridin-4-il)-2-(trifluormetil)pirimidina (900 mg, 3,5 mmols) reagiu conforme o procedimento do Exemplo 31 (etapa c) para fornecer o composto do título (270 mg, 56%) como um sólido laranja: 1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,6 (br s, 1H), 9,41 (s, 2H), 7,61 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,68 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 1H).

c) 5-Metil-7-(2-oxo-4-(2-(trifluormetil)pirimidino-5-il)piridin-1(2H)-il)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de *tert*-butila

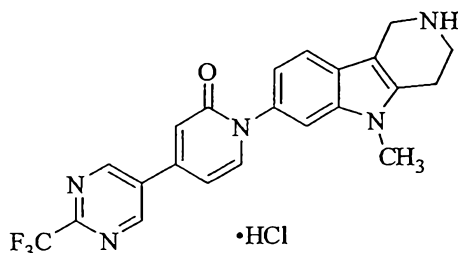
Fórmula Química: $C_{27}H_{26}F_3N_5O_3$

Massa Exata: 525,20

Peso Molecular: 525,52

4-(2-(trifluormetil)pirimidino-5-il)piridin-2(1H)-ona (100 mg, 0,42 mmol) e 7-bromo-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de *tert*-butila (116 mg, 0,32 mmol) reagiram com o procedimento do Exemplo 30 (fase g) para fornecer o composto do título (41 mg, 24%) como um óleo amarelo: ESI MS m/z 526 $[M + H]^+$.

d) cloreto de 1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(2-(trifluormetil)piridin-5-il)piridin-2(1*H*)-ona



Fórmula Química: $C_{22}H_{19}ClF_3N_5O$

Massa Exata: 461,12

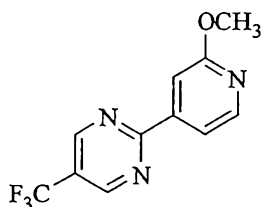
Peso Molecular: 461,87

Carboxilato de 7-(2-oxo-4-(6-(trifluormetil)piridazino-3-il)piridin-1(2*H*)-il)-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-*terc*-butila (80 mg, 0,15 mmol) foi desprotegido e convertido no sal de cloreto conforme o procedimento do Exemplo 30 (etapa e e g) para fornecer o composto do título (30 mg, 44%) como um sólido laranja: 1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,51 (s, 2H), 9,37 (br s, 2H), 7,90 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,62–7,60 (m, 2H), 7,13 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J = 8,3, 1,7$ Hz, 1H), 6,88 (dd, $J = 7,1, 2,0$ Hz, 1H), 4,38–4,34 (br m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,56–3,50 (br m, 2H), 3,11 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H); ESI MS m/z 426 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) >100% (AUC), $t_R = 12,2$ min.

Exemplo 74

Preparação de cloreto de 1-(5-Metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)piridin-2(1*H*)-ona

a) 2-(2-Metoxipiridin-4-il)-5-(trifluormetil)pirimidina



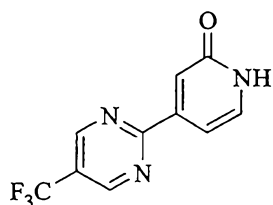
Fórmula Química: $C_{11}H_8F_3N_3O$

Massa Exata: 255,06

Peso Molecular: 255,20

2-metóxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)piridina (1,66g, 7,06 mmols) e 2-cloro-5-(trifluormetil)pirimidina (1,3g, 7,1 mmols) reagiram conforme o Exemplo 31 (etapa a) para fornecer o composto do título (307 mg, 16%) como um sólido branco: 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,08 (s, 2H), 8,34 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 5,3, 1,4$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 4,01 (s, 3H).

b) 4-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)piridin-2(1*H*)-ona

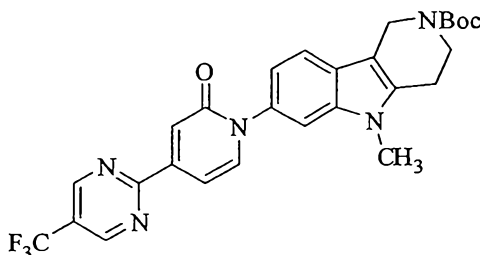
Fórmula Química: $C_{10}H_6F_3N_3O$

Massa Exata: 241,05

Peso Molecular: 241,17

5-(2-metoxipiridin-4-il)-5-(trifluormetil)pirimidina (400 mg, 1,56 mmol) reagiu conforme o procedimento do Exemplo 31 (etapa c) para fornecer o composto do título (200 mg, 63%) como um sólido branco: 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,9 (br s, 1H), 9,43 (s, 2H), 7,58 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,06 (dd, J = 6,8, 1,7 Hz, 1H).

c) carboxilato de 5-metil-7-(2-oxo-4-(5-(trifluormetil)pirimidino-2-il)piridin-1(2H)-il)-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-2(5H)-*tert*-butila

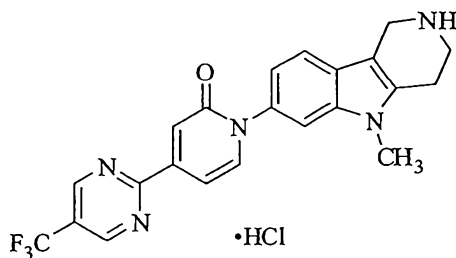
Fórmula Química: $C_{27}H_{26}F_3N_5O_3$

Massa Exata: 525,20

Peso Molecular: 525,52

4-(5-(trifluormetil)pirimidino-2-il)piridin-2(1H)-ona (100 mg, 0,34 mmol) e carboxilato de 7-bromo-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-2(5H)-*tert*-butila (124 mg, 0,339 mmol) reagiram conforme o procedimento do Exemplo 30 (fase g) para fornecer o composto do título (70 mg, 39%) como um sólido amarelo: 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,11 (s, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,59–7,53 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,28–7,26 (m, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,89–4,63 (br m, 2H), 3,90–3,80 (br m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,88–2,79 (br m, 2H), 1,50 (s, 9H).

d) cloreto de 1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)piridin-2(1H)-ona

Fórmula Química: $C_{22}H_{19}ClF_3N_5O$

Massa Exata: 461,12

Peso Molecular: 461,87

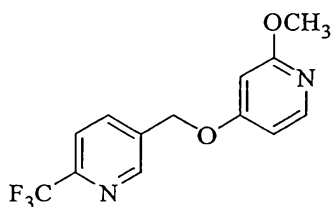
Carboxilato de 5-metil-7-(2-oxo-4-(5-(trifluormetil)pirimidino-2-

il)piridin-1(2*H*)-il)-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-*terc*-butila (70 mg, 0,13 mmol) foi desprotegido e convertido no sal de cloreto conforme o procedimento do Exemplo 30 (etapa e e g) para fornecer o composto do título (51 mg, 87%) como um sólido amarelo: mp 301–309°C; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,48 (s, 2H), 9,37 (br s, 2H), 7,89 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 4,41–4,31 (br m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,51–3,48 (br m, 2H), 3,10 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H); ESI MS *m/z* 426 [M + H]⁺; HPLC (Método B) 97,9% (AUC), *t_R* = 12,6 min.

10 EXEMPLO 75

Preparação de cloreto de 1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-((6-(trifluormetil)piridin-3-il)metóxi)piridin-2(1*H*)-ona

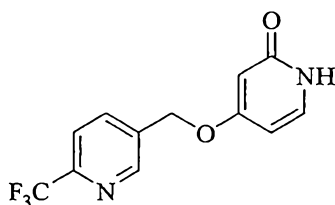
a) 2-metóxi-4-((6-(trifluormetil)piridin-3-il)metóxi)piridina



Fórmula Química: C₁₃H₁₁F₃N₂O₂
 Massa Exata: 284,08
 Peso Molecular: 284,23

4-bromobromo-2-metoxipiridina (3,06g, 16,2 mmols), (6-(trifluorometil) piridin-3-il)metanol (2,74g, 15,5 mmols), 3,4,7,8-tetrametilfenantrolina (0,36g, 0,15 mmol), CuI (0,14g, 0,74 mmol) e Cs₂CO₃ (7,57g, 23,2 mmols) foram combinados em tolueno (15 mL) e aquecidos em refluxo sob atmosfera de nitrogênio durante 16 horas. Após o arrefecimento a mistura foi purificada por cromatografia rápida em coluna (sílica-gel, hexanos/EtOAc, 1:0 para 1:1) para fornecer o composto do título (3,19 g, 72%) como um óleo vermelho: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,78 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,55 (dd, *J* = 5,9, 2,2 Hz, 1H), 6,26 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,93 (s, 3H).

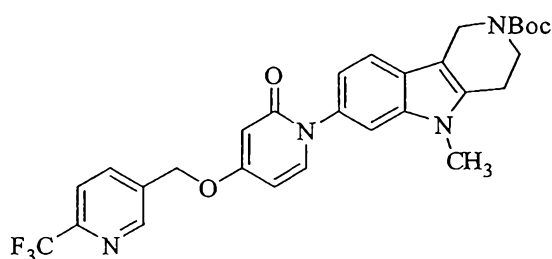
b) 4-((6-(trifluormetil)piridin-3-il)metóxi)piridin-2(1*H*)-ona



Fórmula Química: C₁₂H₉F₃N₂O₂
 Massa Exata: 270,06
 Peso Molecular: 270,21

2-metóxi-4-((6-(trifluormetil)piridin-3-il)metóxi)piridina (3,19 g, 11,2 mmols) reagiu conforme o procedimento do Exemplo 31 (etapa c) para fornecer o composto do título (2,04g, 67%) como um sólido branco: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,2 (br s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,95 (dd, $J = 7,3, 2,5$ Hz, 1H), 5,82 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,25 (s, 2H).

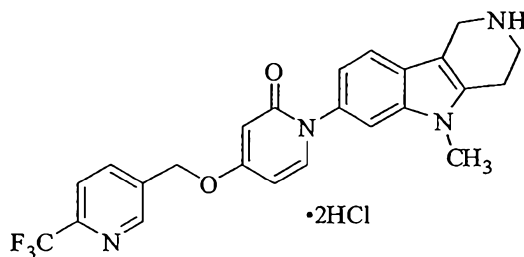
c) carboxilato de 5-metil-7-(2-oxo-4-((6-(trifluormetil)piridin-3-il)metóxi)piridin-1(2H)-il)-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-*terc*-butila



Fórmula Química: $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$
 Massa Exata: 554,21
 Peso Molecular: 554,56

4-(6-(trifluormetil)pirimidino-3-il)metóxi)piridin-2(1H)-ona (177 mg, 0,655 mmol) e carboxilato de 7-bromo-5-metil-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-*terc*-butila (200 mg, 0,54 mmol) reagiram conforme o procedimento do Exemplo 30 (fase g) para fornecer o composto do título (120 mg, 40%) como um óleo amarelo: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,80 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,01 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,06–6,04 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,65–4,60 (br m, 2H), 3,89–3,79 (br m, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,87–2,78 (br m, 2H), 1,50 (s, 9H).

d) dicloreto de 1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-((6-(trifluormetil)piridin-3-il)metóxi)piridin-2(1H)-ona



Fórmula Química: $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$
 Massa Exata: 526,12
 Peso Molecular: 527,37

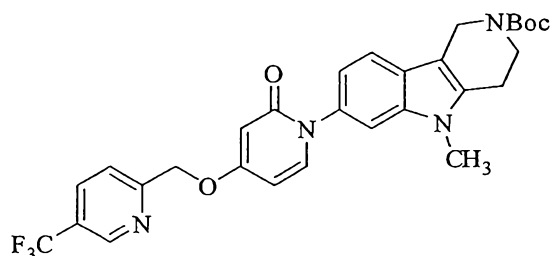
Carboxilato de 5-metil-7-(2-oxo-4-((6-(trifluormetil)piridin-3-il)metóxi)piridin-1(2H)-il)-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-*terc*-butila (120 mg, 0,21 mmol) foi desprotegido e convertido no sal de dicloreto conforme o

procedimento do Exemplo 30 (etapa e e g) para fornecer o composto do título (90 mg, 81%) como um sólido branco: mp 286–291°C; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,54 (br s, 2H), 8,89 (s, 1H), 8,19 (dd, $J = 7,9, 1,4$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J = 8,3, 1,8$ Hz, 1H), 6,15 (dd, $J = 7,5, 2,7$ Hz, 1H), 6,02 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,35–4,30 (br m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,53–3,47 (br m, 2H), 3,09 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H); ESI MS m/z 455 $[\text{M} + \text{H}]^+$; H-PLC (Método B) >99% (AUC), $t_R = 12,7$ min.

EXEMPLO 76

10 Preparação de 1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)metóxi)piridin-2(1H)-ona

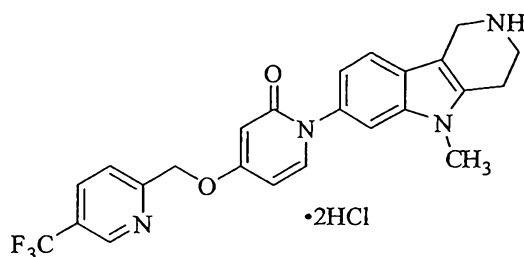
a) carboxilato de 5-metil-7-(2-oxo-4-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)metóxi)piridin-1(2H)-il)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-*terc*-butila



Fórmula Química: $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$
 Massa Exata: 554,21
 Peso Molecular: 554,56

2-(bromometil)-5-(trifluormetil)piridina (140 mg, 0,58 mmol), carboxilato de 7-(4-hidróxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metil-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-*terc*-butila (230 mg, 0,58 mmol) e K_2CO_3 (160 mg, 1,16 mmol) foi agitado em acetonitrila/DMF (3 mL/0,5mL) por 72 hora. A mistura foi diluída com cloreto de metileno, lavado com água e concentrado para fornecer o composto do título (96 mg, 29%) como um sólido amarelo: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,88 (s, 1H), 8,00 (dd, $J = 8,2, 2,0$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,28–7,26 (m, 1H), 7,00 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,12 (dd, $J = 7,6, 2,7$ Hz, 1H), 6,04 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,63–4,58 (br m, 2H), 3,87–3,76 (br m, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,86–2,76 (br m, 2H), 1,50 (s, 9H).

b) dicloreto de 1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)metóxi)piridin-2(1H)-ona



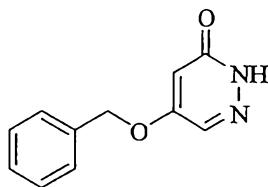
Fórmula Química: $C_{24}H_{23}Cl_2F_3N_4O_2$
 Massa Exata: 526,12
 Peso Molecular: 527,37

Carboxilato de 5-metil-7-(2-oxo-4-((5-(trifluormetil)piridin-2-il) me-
 tóxi)piridin-1(2H)-il)-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-*terc*-butila (90
 mg, 0,16 mmol) foi desprotegido e convertido no sal de dicloreto conforme o
 procedimento do Exemplo 30 (etapa e e g) para fornecer o composto do títu-
 lo (76 mg, 90%) como um sólido branco: mp 296–300°C; 1H RMN (300 MHz,
 CD₃OD) δ 8,93 (s, 1H), 8,23 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz,
 1H), 7,70 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 1,7 Hz,
 1H), 7,06 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 7,5, 2,7 Hz, 1H), 6,20 (d, J =
 2,6 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,67 (t, J = 6,1 Hz, 2H),
 3,20 (t, J = 6,1 Hz, 2H); ESI MS m/z 455 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) 97,6%
 (AUC), t_R = 12,6 min.

EXEMPLO 77

Preparação de cloreto de 5-(benzilóxi)-2-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-
 pirido[4,3-b]indol-7-il)piridazino-3(2H)-ona

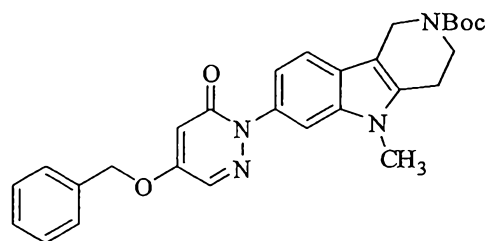
a) 5-(benzilóxi)piridazino-3(2H)-ona
 Número de Registro CAS 1008517-73-4



Fórmula Química: $C_{11}H_{10}N_2O_2$
 Massa Exata: 202,07
 Peso Molecular: 202,21

Este composto foi preparado em conformidade com o procedi-
 mento de Stenkamp *et al.* WO 2008/022979.

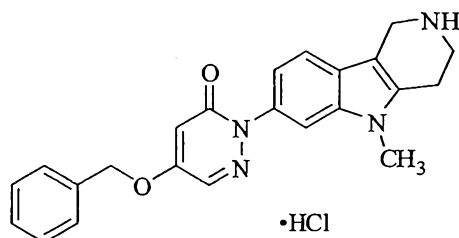
b) 7-(4-(Benzilóxi)-6-oxopiridazino-1(6H)-il)-5-metil-3,4-dihidro-
 1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de *terc*-butila



Fórmula Química: $C_{28}H_{30}N_4O_4$
 Massa Exata: 486,23
 Peso Molecular: 486,56

5-(benzilóxi)piridazino-3(2H)-ona (100 mg, 0,5 mmol) e carboxilato de 7-bromo-5-metil-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-*terc*-butila (180 mg, 0,5 mmol) reagiram conforme o procedimento do Exemplo 30 (fase g) para fornecer o composto do título (106 mg, 43%) como um sólido: ESI MS m/z 487 $[M + H]^+$.

c) cloreto de 5-(benzilóxi)-2-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridazino-3(2H)-ona



Fórmula Química: $C_{23}H_{23}ClN_4O_2$
 Massa Exata: 422,15
 Peso Molecular: 422,91

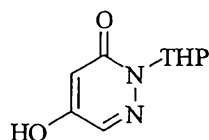
Carboxilato de 7-(4-(benzilóxi)-6-oxopiridazino-1(6H)-il)-5-metil-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-*terc*-butila (100 mg, 0,2 mmol) foi desprotegido e convertido no sal de cloreto conforme o procedimento do Exemplo 30 (etapa e e g) para fornecer o composto do título (30 mg, 35%) como um sólido branco: mp 261–265°C; 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,23 (s, 2H), 7,96 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,51–7,48 (m, 2H), 7,46–7,42 (m, 2H), 7,40 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,52 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,09 (t, J = 5,8 Hz, 2H); ESI MS m/z 387 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) 97,7% (AUC), t_R = 12,8 min.

Exemplo 78

Preparação de cloreto de 2-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-5-(4-(trifluormetil) fenil)piridazin-3(2H)-ona

a) 5-hidróxi-2-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)piridazin-3 (2H)-ona

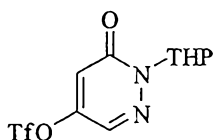
Número de Registro CAS 1008517-74-5



Fórmula Química: $C_9H_{12}N_2O_3$
 Massa Exata: 196,08
 Peso Molecular: 196,20

Este composto foi preparado de acordo com o procedimento de Stenkamp *et al.*, WO 2008/022979.

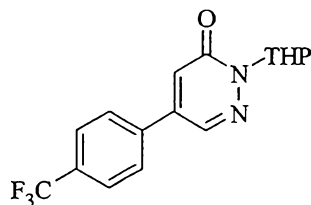
b) Trifluorometanossulfonato de 6-oxo-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1,6-di-hidropiridazin-4-il-trifluorometanossulfanatodiidropiridazin-4-ila



Fórmula Química: $C_{10}H_{11}F_3N_2O_5S$
 Massa Exata: 328,03
 Peso Molecular: 328,26

5 5-hidróxi-2-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)piridazin-3(2*H*)-ona (2,4g, 13 mmols) dissolvida em cloreto de metileno (75 mL) e resfriada a 0°C. Trietila-
 mina (3,5 mL, 25 mmols) e Tf_2O (2,3 mL, 14 mmols) foram adicionados e a
 mistura agitada por 2,5 h adicionais. Solução saturada de $NaHCO_3$ foi adi-
 cionada e a fase orgânica removida, seca sobre Na_2SO_4 e concentrada. Pu-
 10 rificação por cromatografia rápida em coluna (sílica-gel, EtOAc/hexanos) for-
 neceu o composto do título (2,47g, 60%) como um óleo amarelo: 1H RMN
 (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 6,01
 (dd, $J = 10,2, 2,2$ Hz, 1H), 4,15–4,12 (m, 1H), 3,75 (dt, $J = 11,6, 2,5$ Hz, 1H),
 2,18–2,02 (m, 2H), 1,78–1,66 (m, 3H), 1,62–1,55 (m, 1H).

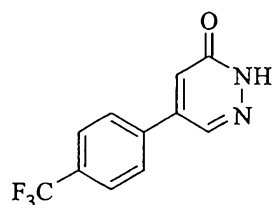
15 c) 2-(Tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-5-(4-(trifluormetil)fenil)piridazin-
 3(2*H*)-ona



Fórmula Química: $C_{16}H_{15}F_3N_2O_2$
 Massa Exata: 324,11
 Peso Molecular: 324,30

Trifluorometanossulfonato de 6-oxo-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-
 1,6-di-hidropiridazin-4-ila (2,47g, 7,5 mmols) e ácido 4-trifluorometilfenilborô-
 nico (2,56g, 15 mmols) reagiram de acordo com o procedimento do Exemplo
 20 31 (etapa a) para fornecer o composto do título (500 mg, 20%) como um só-
 lido branco: ESI MS m/z 325 $[M + H]^+$.

d) 5-(4-(trifluormetil)fenil)piridazin-3(2*H*)-ona

Fórmula Química: $C_{11}H_7F_3N_2O$

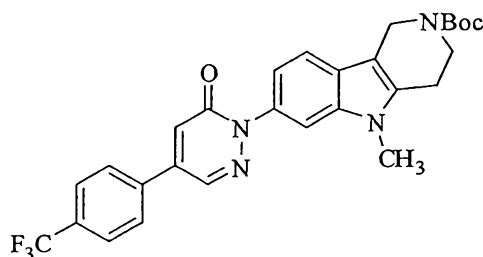
Massa Exata: 240,05

Peso Molecular: 240,18

2-(Tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-5-(4-(trifluormetil)fenil)piridazin-

3(2*H*)-ona (500 mg, 1,54 mmol) reagiu de acordo com o procedimento do Exemplo 31 (etapa c) para fornecer o composto do título (100 mg, 27%) como um sólido: ESI MS m/z 241 $[M + H]^+$.

- 5 e) carboxilato de 5-metil-7-(6-oxo-4-(4-(trifluormetil)fenil)piridazin-1(6*H*)-il)-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-*terc*-butila

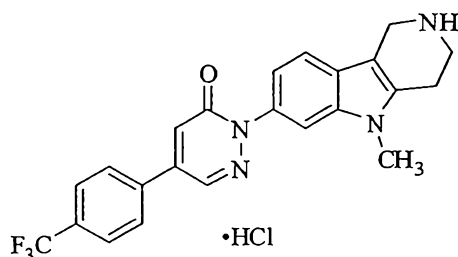
Fórmula Química: $C_{28}H_{27}F_3N_4O_3$

Massa Exata: 524,20

Peso Molecular: 524,53

- 5-(4-(trifluormetil)fenil)piridazin-3(2*H*)-ona (100 mg, 0,41 mmol) e carboxilato de 7-bromo-5-metil-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-*terc*-butila (151 mg, 0,41 mmol) reagiram seguindo o procedimento do Exemplo 30 (etapa g) para fornecer o composto do título (65 mg, 30%) como um sólido amarelo: 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,76 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,59 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,26–7,24 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,89–3,80 (br m, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,84 (br m, 2H), 1,51 (s, 9H).

- 15 f) Cloridato de 2-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-5-(4-(trifluormetil)fenil)piridazin-3(2*H*)-ona

Fórmula Química: $C_{22}H_{20}ClF_3N_4O$

Massa Exata: 460,13

Peso Molecular: 460,88

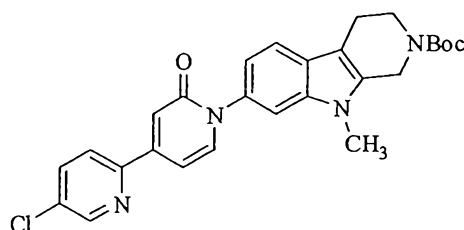
Carboxilato de 5-metil-7-(6-oxo-4-(4-(trifluormetil)fenil)piridazin-1(6*H*)-il)-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-*terc*-butila (65 mg, 0,12

mmol) foi desprotegido e convertido no sal de cloreto de acordo com o procedimento do Exemplo 30 (etapas e e g) para fornecer o composto do título (47 mg, 80%) como um sólido laranja: mp 315–320°C; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,37 (s, 2H), 8,56 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J =$ Hz, 2H), 7,93 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,72 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,58–3,48 (br m, 2H), 3,11 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H); ESI MS m/z 425 $[\text{M} + \text{H}]^+$; H-PLC (Método A) 96,6% (AUC), $t_R = 15,7$ min.

Exemplo 79

10 Preparação de cloridrato de 4-(5-cloropiridin-2-il)-1-(9-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona:

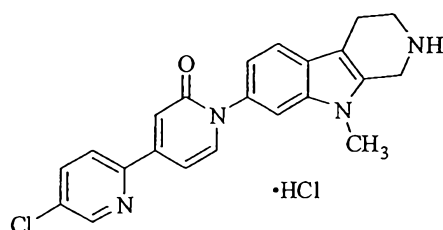
a) 7-(4-(5-Cloropiridin-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-9-metil-3,4-di-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato de *terc*-butila



Fórmula Química: $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_3$
 Massa Exata: 490,18
 Peso Molecular: 490,98

Carboxilato de 7-bromo-9-metil-3,4-di-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-*terc*-butila (200 mg, 0,549 mmol) e 4-(5-cloropiridin-2-il)piridin-2(1H)-ona (87 mg, 0,42 mmol) reagiram seguindo o procedimento do Exemplo 30 (etapa g) para fornecer o composto do título (97 mg, 47%) como um sólido amarelo: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,69 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J = 8,5, 2,3$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,55 (sobreposição dd, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,08 (dd, $J = 8,3, 1,6$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 7,1, 1,8$ Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,76 (br m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,82 (br m, 2H), 1,52 (s, 9H).

b) Cloridrato de 4-(5-cloropiridin-2-il)-1-(9-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona

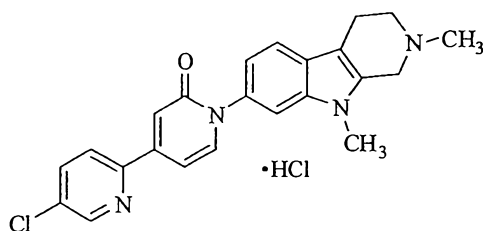


Fórmula Química: $C_{22}H_{20}Cl_2N_4O$
 Massa Exata: 426,10
 Peso Molecular: 427,33

Carboxilato de 7-(4-(5-cloropiridin-2-il)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-5-metil-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(5*H*)-*terc*-butila (97 mg, 0,20 mmol) foi desprotegido e convertido no sal de cloreto de acordo com o procedimento do Exemplo 30 (etapas e e g) para fornecer o composto do título como um sólido laranja (68 mg, 88%): mp 310–320°C; 1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,73 (dd, $J = 2,4, 0,6$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J = 8,5, 0,5$ Hz, 1H), 8,00 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 7,1, 2,0$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,61 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,14 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H); ESI MS m/z 391 $[M + H]^+$; HPLC (Método A) >99% (AUC), $t_R = 11,9$ min.

Exemplo 80

Preparação de cloreto de 1-(2,9-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)-4-(5-cloropiridin-2-il)piridin-2(1*H*)-ona



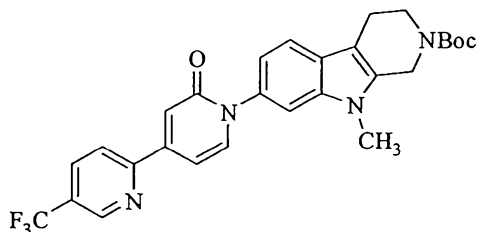
Fórmula Química: $C_{23}H_{22}Cl_2N_4O$
 Massa Exata: 440,12
 Peso Molecular: 441,35

4-(5-cloropiridin-2-il)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona (104 mg, 0,266 mmol) reagiu seguindo o procedimento do Exemplo 47 para fornecer o composto do título (75 mg, 70%) como um sólido amarelo: mp 283–295°C; 1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,73 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,99 (dd, $J = 8,5, 2,3$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 7,1, 1,8$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 8,3, 1,7$ Hz, 1H), 4,65 (br s, 2H), 3,74 (m, 5H), 3,21 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,17 (s, 3H); ESI MS m/z 405 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) 98,7% (AUC), $t_R = 12,1$ min.

Exemplo 81

Preparação de cloreto de 4-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)-1-(9-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona:

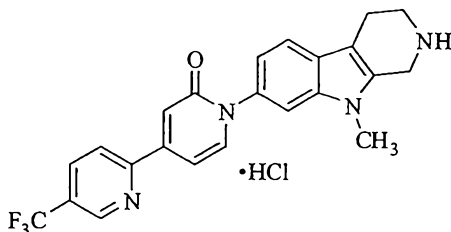
- a) carboxilato de 9-metil-7-(2-oxo-4-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)piridin-1(2H)-il)-3,4-di-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-*terc*-butila



Fórmula Química: $C_{28}H_{27}F_3N_4O_3$
 Massa Exata: 524,20
 Peso Molecular: 524,53

- Carboxilato de 7-bromo-9-metil-3,4-di-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-*terc*-butila (100 mg, 0,417 mmol) e 4-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)piridin-2(1H)-ona (197 mg, 0,542 mmol) reagiram seguindo o procedimento do Exemplo 30 (etapa g) para fornecer o composto do título (168 mg, 66%) como um sólido amarelo: 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,00 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,58 (sobreposição dd, J = 7,1 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,26 (d, 1H sob solvente), 7,08 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 7,1, 1,9 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,76 (br m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,82 (br m, 2H), 1,52 (s, 9H).

- b) Cloridrato de 4-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)-1-(9-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona



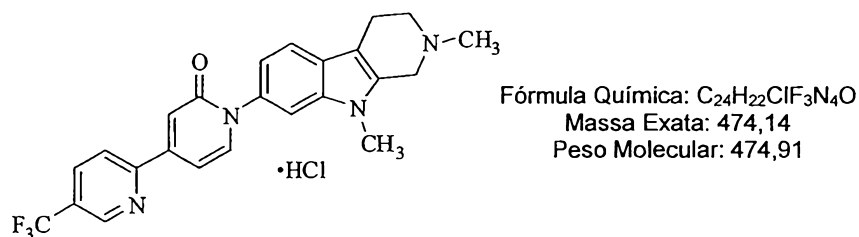
Fórmula Química: $C_{23}H_{20}ClF_3N_4O$
 Massa Exata: 460,13
 Peso Molecular: 460,88

- Carboxilato de 9-metil-7-(2-oxo-4-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)piridin-1(2H)-il)-3,4-di-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-*terc*-butila (168 mg, 0,321 mmol) foi desprotegido e convertido no sal de cloreto de acordo com o procedimento do Exemplo 30 (etapas e e g) para fornecer o composto do título como um sólido laranja (73 mg, 54%): mp 305–315°C; 1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9,05 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,3, Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,8

Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 7,2, 2,0$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,62 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,15 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H); ESI MS m/z 425 $[M + H]^+$; HPLC (Método A) 96,4% (AUC), $t_R = 12,6$ min.

5 Exemplo 82

Preparação de cloridrato de 1-(2,9-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-4-(5-(trifluormetil) piridin-2-il)piridin-2(1H)-ona:

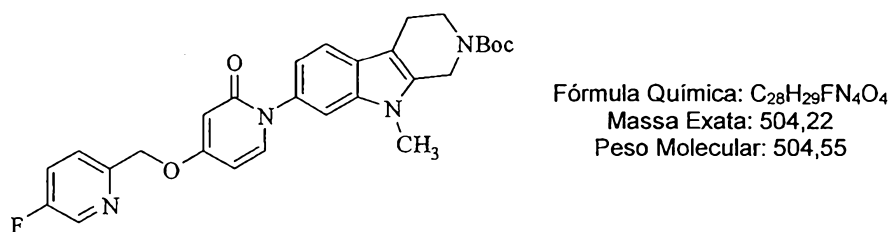


4-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)-1-(9-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido [3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (125 mg, 0,294 mmol) reagiu seguindo o procedimento do Exemplo 47 para fornecer o composto do título (97,9 g, 78%) como um sólido amarelo: mp 280–290°C; 1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9,05 (s, 1H), 8,28 (dd, $J = 8,3, 2,1$ Hz, 1H) 8,22 (d, $J = 8,4$, Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 1,6$, 1H), 7,40 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 7,2, 1,9$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 8,3, 1,8$ Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 3,87 (s, 1H), 3,75 (br s, 3H), 3,55 (br s, 1H), 3,21–3,17 (m, 5H); ESI MS m/z 439 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) 98,3% (AUC), $t_R = 12,8$ min.

Exemplo 84

Preparação de cloridrato de 4-((5-fluoropiridin-2-il)metóxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona:

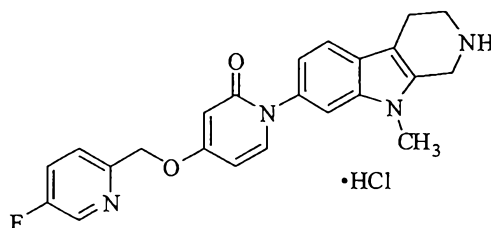
a) carboxilato de 7-(4-((5-fluoropiridin-2-il)metóxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-9-metil-3,4-di-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-terc-butila



Carboxilato de 7-bromo-9-metil-3,4-di-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-

2(9*H*)-*tert*-butila (306 mg, 0,840 mmol) e 4-(4-fluorobenzilóxi)piridin-2(1*H*)-ona (142 mg, 0,640 mmol) reagiram seguindo o procedimento do Exemplo 30 (etapa g) para fornecer o composto do título (157 mg, 49%) como um sólido amarelo/verde: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,49 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,54–7,46 (m, 3H), 7,34–7,28 (m, 2H), 7,01 (dd, *J* = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 6,10 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,63 (br m, 2H), 3,74 (br m, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,80 (br m, 2H), 1,51 (s, 9H).

b) Cloridrato de 4-((5-fluoropiridin-2-il)metóxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona

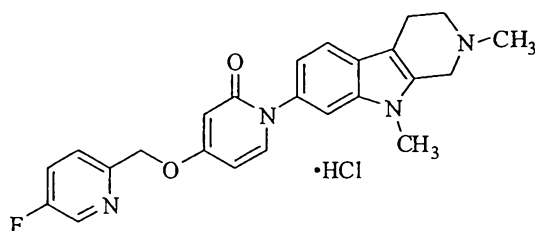


Fórmula Química: C₂₃H₂₂ClFN₄O₂
 Massa Exata: 440,14
 Peso Molecular: 440,90

Carboxilato de 7-(4-((5-fluoropiridin-2-il)metóxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-9-metil-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-*tert*-butila (157 mg, 0,312 mmol) foi desprotegido e convertido no sal de cloreto de acordo com o procedimento do Exemplo 30 (etapas e e g) para fornecer o composto do título como um sólido amarelo (72,7 mg, 54%): mp 285–295°C; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,51 (s, 1H), 7,72–7,59 (m, 4H), 7,46 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 6,32 (dd, *J* = 7,6, 2,6 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,60 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,12 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H); ESI MS *m/z* 405 [M + H]⁺; HPLC (Método B) 98,3% (AUC), *t_R* = 12,0 min.

Exemplo 85

Preparação de cloridrato de 1-(2,9-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)-4-((5-fluoropiridin-2-il)metóxi)piridin-2(1*H*)-ona



Fórmula Química: C₂₄H₂₄ClFN₄O₂
 Massa Exata: 454,16
 Peso Molecular: 454,92

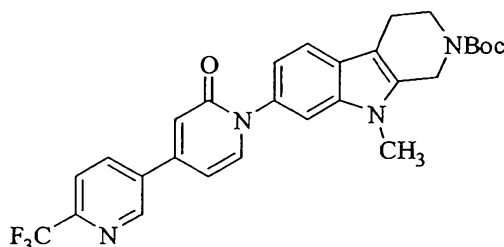
4-((5-fluoropiridin-2-il)metóxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-

pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona (76 mg, 0,19 mmol) reagiu seguindo o procedimento do Exemplo 47 para fornecer o composto do título (61 mg, 79%) como um sólido amarelo: mp 287–300°C; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,51 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,72–7,59 (m, 4H), 7,47 (s, 1H), 7,06 (dd, *J* = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,32 (dd, *J* = 7,6, 2,6 Hz, 1H), 6,13 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,68 (m, 2H), 3,71 (m, 5H), 3,18 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,15 (s, 3H); ESI MS *m/z* 419 [M + H]⁺; HPLC (Método B) 98,4% (AUC), *t_R* = 11,1 min.

Exemplo 86

Preparação de cloridrato de 1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)-4-(6-(trifluormetil)piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona

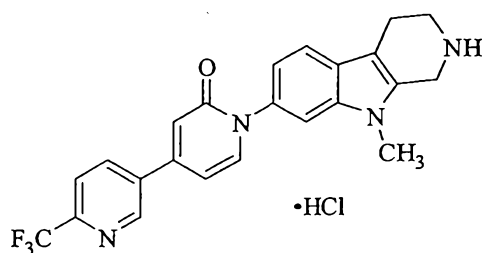
a) carboxilato de 9-metil-7-(2-oxo-4-(6-(trifluormetil)piridin-3-il)piridin-1(2*H*)-il)-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-*tert*-butila



Fórmula Química: C₂₈H₂₇F₃N₄O₃
 Massa Exata: 524,20
 Peso Molecular: 524,53

4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona (145 mg, 0,604 mmol) e carboxilato de 7-bromo-9-metil-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-*tert*-butila (200 mg, 0,549 mmol) foram acoplados seguindo o procedimento do Exemplo 30 (etapa g) para fornecer o composto do título (129 mg, 45%) como um sólido amarelo/verde: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 9,00 (s, 1H), 8,10 (dd, *J* = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,60–7,57 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,08 (dd, *J* = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,49 (dd, *J* = 7,1, 2,0 Hz, 1H), 4,66 (br m, 2H), 3,76 (br m, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,82 (br m, 2H), 1,52 (s, 9H).

b) Cloridrato de 1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)-4-(6-(trifluormetil)piridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona

Fórmula Química: $C_{23}H_{20}ClF_3N_4O$

Massa Exata: 460,13

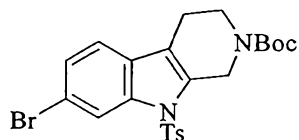
Peso Molecular: 460,88

Carboxilato de 9-metil-7-(2-oxo-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)piridin-1(2H)-il)-3,4-di-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-*terc*-butila (129 mg, 0,25 mmol) foi desprotegido e convertido no sal de cloreto de acordo com o procedimento do Exemplo 30 (etapas e e g) para fornecer o composto do título (67 mg, 58%) como um sólido amarelo/marrom: mp 315–320°C; 1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,41 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 8,3, 1,8$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,89 (dd, $J = 7,1, 2,0$ Hz, 1H), 4,57 (br m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,62 (br m, 2H), 3,15 (br m, 2H); ESI MS m/z 425 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) 97,4% (AUC), $t_R = 12,3$ min.

Exemplo 87

Preparação de cloridrato de 1-(2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-4-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)piridin-2(1H)-ona

a) carboxilato de 7-Bromo-9-tosil-3,4-di-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-*terc*-butila

Fórmula Química: $C_{23}H_{25}BrN_2O_4S$

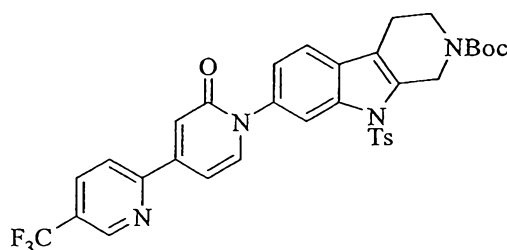
Massa Exata: 504,07

Peso Molecular: 505,42

Solução 6 N de NaOH (6 mL), $(Bu_4N)_2SO_4$ (50% de peso em solução com H_2O , 0,20 mL), e TsCl (646 mg, 3,39 mmols) foram adicionados a uma suspensão de carboxilato de 7-bromo-3,4-di-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-*terc*-butila (991 mg, 2,82 mmols) em tolueno (20 mL) e a suspensão resultante foi agitada a 25°C por 1,5 h. H_2O e EtOAc foram adicionados à suspensão e as fases foram separadas. A fase orgânica foi lavada com H_2O , seca sobre Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar o composto do título (1,285g, 90%) como uma espuma branca: 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,78–7,66 (m, 2H), 7,36

(dd, $J = 8,4, 1,5$ Hz, 1H), 7,25–7,21 (m, 2H), 7,21–7,13 (m, 1H), 4,92–4,81 (m, 2H), 3,74–3,63 (m, 2H), 2,70–2,61 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,50 (s, 9H).

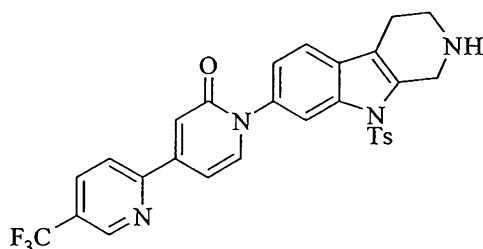
b) carboxilato de 7-(2-Oxo-4-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)piridin-1(2H)-il)-9-tosil-3,4-di-hidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol-2(9H)-*terc*-butila



Fórmula Química: $C_{34}H_{31}F_3N_4O_5S$
 Massa Exata: 664,20
 Peso Molecular: 664,69

5 4-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)piridin-2(1H)-ona (200 mg, 0,830 mmol) e carboxilato de 7-bromo-9-tosil-3,4-di-hidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol-2(9H)-*terc*-butila (419 mg, 0,830 mmol) foram acoplados seguindo o procedimento do Exemplo 30 (etapa g) para fornecer o composto do título (222 mg, 40%) como um sólido amarelo: 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,02 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,80 (br s, 2H), 7,57 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,27 (3H, sob pico de solvente), 7,07 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,91 (br m, 2H), 3,71 (br m, 2H), 2,71 (br m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).

15 c) 1-(9-tosil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)-4-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)piridin-2(1H)-ona

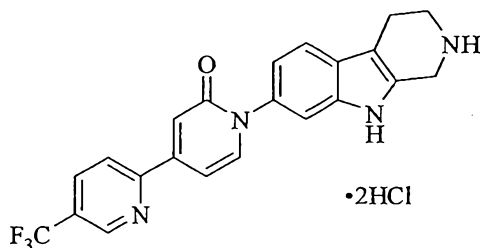


Fórmula Química: $C_{29}H_{23}F_3N_4O_3S$
 Massa Exata: 564,14
 Peso Molecular: 564,58

Carboxilato de 7-(2-oxo-4-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)piridin-1(2H)-il)-9-tosil-3,4-di-hidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol-2(9H)-*terc*-butila (222 mg, 0,334 mmol) foi desprotegido de acordo com o procedimento do Exemplo 30 (etapa e) para fornecer o composto do título (131 mg, 58%) como um sólido amarelo: 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,02 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,08 (dd, $J = 8,3, 1,9$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 8,3, 1,8$

Hz, 1H), 7,28–7,24 (3H, sob pico de solvente), 7,08 (dd, $J = 7,2, 2,0$ Hz, 1H), 4,30 (br s, 2H), 3,13 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,61 (br m, 2H), 2,36 (s, 3H).

d) Dicloridrato de 1-(2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)-4-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)piridin-2(1*H*)-ona



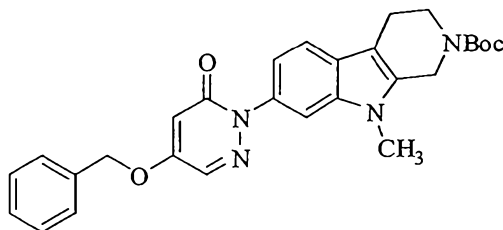
Fórmula Química: $C_{22}H_{19}Cl_2F_3N_4O$
 Massa Exata: 482,09
 Peso Molecular: 483,31

5 1-(9-tosil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)-4-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)piridin-2(1*H*)-ona (130 mg, 0,23 mmol) foi desprotegida de acordo com o procedimento do Exemplo 106 (etapa b) para fornecer o composto do título (39,5 mg, 36%) como um sólido amarelo: mp 320–330 °C; 1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9,05 (s, 1H), 8,28 (dd, $J = 8,4, 2,1$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 7,2, 1,9$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,63 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,14 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H); ESI MS m/z 411 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) 98,4% (AUC), $t_R = 12,6$ min.

15 Exemplo 88

Preparação de cloridrato de 5-(benzilóxi)-2-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridazin-3(2*H*)-ona

a) carboxilato de 7-(4-(benzilóxi)-6-oxopiridazin-1(6*H*)-il)-9-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-*terc*-butila

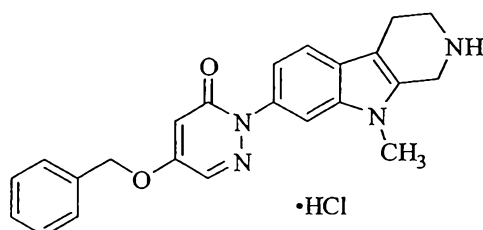


Fórmula Química: $C_{28}H_{30}N_4O_4$
 Massa Exata: 486,23
 Peso Molecular: 486,56

20 5-(benzilóxi)piridazin-3(2*H*)-ona (197 mg, 0,974 mmol) e carboxilato de 7-bromo-9-metil-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-*terc*-butila (353 mg, 0,966 mmol) foram acoplados seguindo o procedimento do Exem-

plo 30 (etapa g) para fornecer o composto do título (130 mg, 28%) como um sólido amarelo/verde: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,77 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,45–7,40 (m, 7H), 7,21 (dd, $J = 8,4, 1,5$ Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,64 (br m, 2H), 3,75 (br m, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,80 (br m, 2H), 1,52 (s, 9H).

b) Cloridrato de 5-(benzilóxi)-2-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridazin-3(2H)-ona



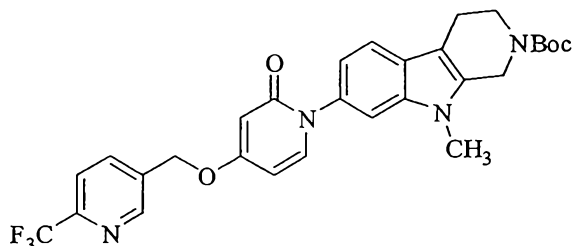
Fórmula Química: $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{CN}_4\text{O}_2$
 Massa Exata: 422,15
 Peso Molecular: 422,91

Carboxilato de 7-(4-(benzilóxi)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)-9-metil-3,4-di-hidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol-2(9H)-*terc*-butila (130 mg, 0,27 mmol) foi desprotegido e convertido no sal de cloreto de acordo com o procedimento do Exemplo 30 (etapas e e g) para fornecer o composto do título (55,7, 48%) como um sólido amarelo: mp 235–245°C; ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,93 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,50–7,48 (m, 2H), 7,43 (sobreposição dd, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,39 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J = 8,4, 1,7$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,59 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,12 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H); ESI MS m/z 387 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (Método B) >99% (AUC), $t_R = 11,7$ min.

Exemplo 89

Preparação de cloridrato de 1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)-4-((6-(trifluormetil)piridin-3-il)metóxi)piridin-2(1H)-ona

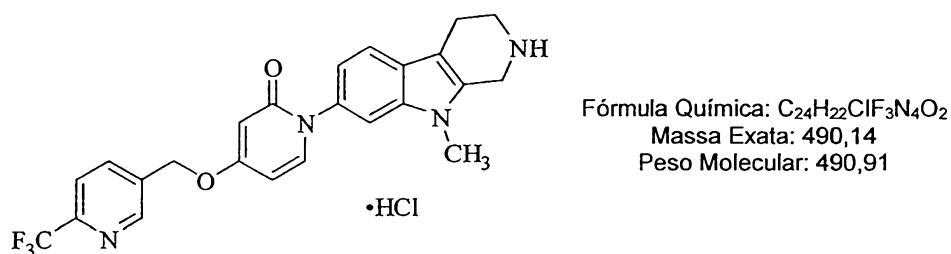
a) carboxilato de 9-metil-7-(2-oxo-4-((6-(trifluormetil)piridin-3-il)metóxi)piridin-1(2H)-il)-3,4-di-hidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol-2(9H)-*terc*-butila



Fórmula Química: $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$
 Massa Exata: 554,21
 Peso Molecular: 554,56

4-((6-(trifluormetil)piridin-3-il)metóxi)piridin-2(1*H*)-ona (100 mg, 0,37 mmol) e carboxilato de 7-bromo-9-metil-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-*terc*-butila (135 mg, 0,370 mmol) foram acoplados seguindo o procedimento do Exemplo 30 (etapa g) para fornecer o composto do título (44 mg, 21%) como um sólido amarelo/marrom: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,81 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,37–7,34 (m, 1H), 7,27 (1H, sob pico de solvente), 7,02 (dd, *J* = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,07–6,04 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,64 (br m, 2H), 3,75 (br m, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,80 (br m, 2H), 1,52 (s, 9H).

b) Cloridrato de 1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)-4-((6-(trifluormetil)piridin-3-il)metóxi)piridin-2(1*H*)-ona

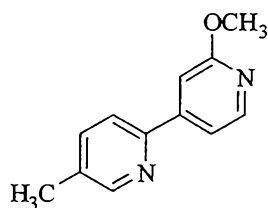


Carboxilato de 9-metil-7-(2-oxo-4-((6-(trifluormetil)piridin-3-il)metóxi)piridin-1(2*H*)-il)-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-*terc*-butila (44 mg, 0,079 mmol) foi desprotegido e convertido no sal de cloreto de acordo com o procedimento do Exemplo 30 (etapas e e g) para fornecer o composto do título (28 mg, 65%) como um sólido amarelo: mp 285–295°C; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,75 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 7,9, 2,0 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 6,25 (dd, *J* = 7,6, 2,7 Hz, 1H), 6,08 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,51 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,03 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H); ESI MS *m/z* 455 [M + H]⁺; HPLC (Método B) >99% (AUC), *t_R* = 12,8 min.

Exemplo 90

Preparação de dicloridrato de 1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)-4-(5-metilpiridin-2-il)piridin-2(1*H*)-ona

a) 2'-metóxi-5-metil-2,4'-bipiridina

Fórmula Química: $C_{12}H_{12}N_2O$

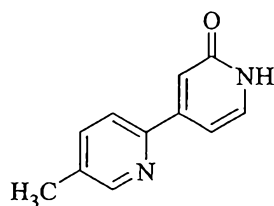
Massa Exata: 200,09

Peso Molecular: 200,24

2-bromo-5-metilpiridina (2,93g, 17,0 mmols) e 2-metóxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (3,34g, 14,2 mmols) reagiram de acordo com o Exemplo 31 (etapa a) para fornecer o composto do título (1,2g, 42%) como um sólido marrom: ESI MS m/z 201 $[M + H]^+$.

5

b) 4-(5-metilpiridin-2-il)piridin-2(1H)-ona

Fórmula Química: $C_{11}H_{10}N_2O$

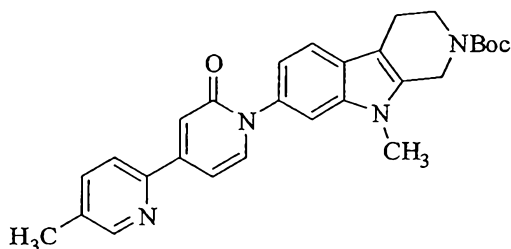
Massa Exata: 186,08

Peso Molecular: 186,21

2'-metóxi-5-metil-2,4'-bipiridina (1,2g, 6,0 mmols) reagiu de acordo com o Exemplo 31 (etapa c) para fornecer o composto do título (301 mg, 27%) como um sólido branco: 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,58 (s, 1H) 8,53 (s, 1H), 7,88 (sobreposição dd, J = 8,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,7, 1H), 6,95 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 6,9, 1,7 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H).

10

c) carboxilato de 9-metil-7-(4-(5-metilpiridin-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3,4-di-hidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol-2(9H)-*terc*-butila

Fórmula Química: $C_{28}H_{30}N_4O_3$

Massa Exata: 470,23

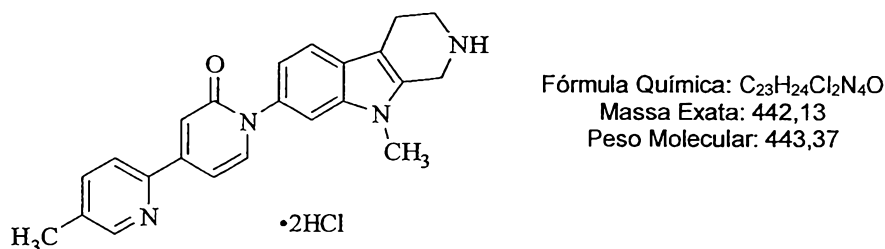
Peso Molecular: 470,56

4-(5-metilpiridin-2-il)piridin-2(1H)-ona (150 mg, 0,81 mmol) e carboxilato de 7-bromo-9-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol-2(9H)-*terc*-butila (294 mg, 0,805 mmol) reagiram seguindo o procedimento do Exemplo 30 (etapa g) para fornecer o composto do título (138 mg, 36%) como um sólido amarelo/verde: 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,63–7,61 (m, 1H), 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,2 Hz,

15

1H), 7,37 (s, 1H), 7,17 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 8,3, 1,7$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 7,2, 1,9$ Hz, 1H), 4,65 (br m, 2H), 3,76 (br m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,82 (br m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,51 (s, 9H).

d) Dicloridrato de 1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-
5 b]indol-7-il)-4-(5-metilpiridin-2-il)piridin-2(1H)-ona

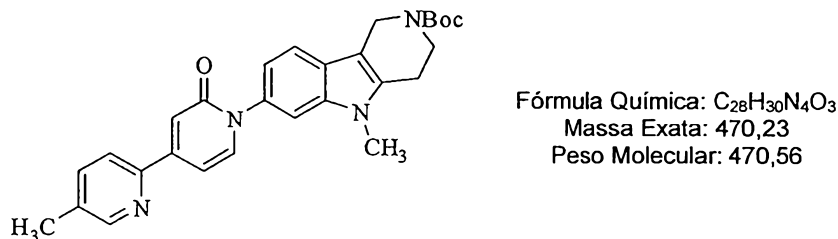


carboxilato de 9-metil-7-(4-(5-metilpiridin-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-
il)-3,4-di-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-*terc*-butila (138 mg, 0,27 mmol) foi
desprotegido e convertido no sal de dicloreto de acordo com o procedimento
do Exemplo 30 (etapas e e g) para fornecer o composto do título (18 mg,
10 15%) como um sólido amarelo: mp 303–310°C; 1H RMN (500 MHz, CD_3OD)
 δ 8,59 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J =$
7,0 Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 1,6$
Hz, 1H), 7,15–7,12 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,61 (t, $J = 6,0$ Hz,
2H), 3,14 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,46 (s, 3H); ESI MS m/z 371 $[M + H]^+$; HPLC
15 (Método B) >99% (AUC), $t_R = 11,0$ min.

Exemplo 91

Preparação de dicloridrato 1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol- 7-il)-4-(5-metilpiridin-2-il)piridin-2(1H)-ona

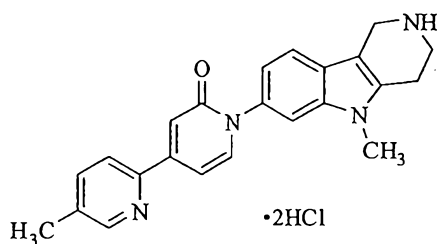
a) carboxilato de 5-metil-7-(4-(5-metilpiridin-2-il)-2-oxopiridin-
20 1(2H)-il)-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-*terc*-butila



4-(5-metilpiridin-2-il)piridin-2(1H)-ona (150 mg, 0,81 mmol) e
carboxilato de 7-bromo-5-metil-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-*terc*-

butila (294 mg, 0,805 mmol) reagiram seguindo o procedimento do Exemplo 30 (etapa g) para fornecer o composto do título (245 mg, 64%) como um sólido amarelo/verde: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64–7,60 (m, 1H), 7,55–7,51 (m, 2H), 7,37 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,10–7,03 (m, 2H), 4,66 (br m, 2H), 3,85 (br m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,84 (br m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,51 (s, 9H).

b) Dicloridrato de 1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(5-metilpiridin-2-il)piridin-2(1*H*)-ona



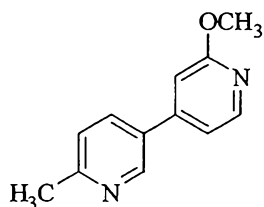
Fórmula Química: $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$
 Massa Exata: 442,13
 Peso Molecular: 443,37

Carboxilato de 5-metil-7-(4-(5-metilpiridin-2-il)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-*terc*-butila (245 mg, 0,520 mmol) foi desprotegido e convertido no sal de dicloreto de acordo com o procedimento do Exemplo 30 (etapas e e g) para fornecer o composto do título (57 mg, 30%) como um sólido amarelo: mp 295–305°C; ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,76 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 7,1, 2,1 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,71 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,25 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H); ESI MS m/z 371 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (Método B) 97,3% (AUC), t_R = 10,9 min.

20 Exemplo 92

Preparação de dicloreto de 1-(5-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(6-metilpiridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona

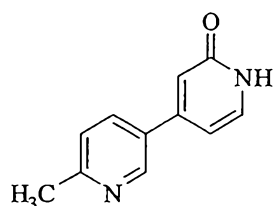
a) 2'-metóxi-6-metil-3,4'-bipiridina



Fórmula Química: $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$
 Massa Exata: 200,09
 Peso Molecular: 200,24

2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (3,5g, 16 mmols) e 4-bromo-2-metoxipiridina (2,0g, 11 mmols) reagiram de acordo com o Exemplo 31 (etapa a) para fornecer o composto do título (2,1g, 98%) como um sólido marrom: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,75 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 8,0, 2,4$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,1$, 1H), 7,08 (dd, $J = 5,4, 1,5$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 1,0$, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,61 (s, 3H).

b) 4-(6-metilpiridin-3-il)piridin-2(1H)-ona



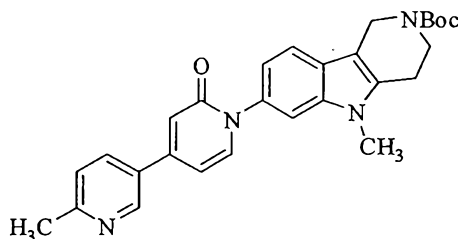
Fórmula Química: $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$

Massa Exata: 186,08

Peso Molecular: 186,21

2'-metóxi-6-metil-3,4'-bipiridina (2,1g, 10,4 mmols) reagiu de acordo com o Exemplo 31 (etapa c) para fornecer o composto do título (1,36 mg, 68%) como um sólido branco: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,65 (s, 1H) 8,78 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,01 (dd, $J = 8,1, 2,5$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,1$, 1H), 6,66 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,55 (dd, $J = 6,9, 1,8$ Hz, 1H), 2,51 (s, 3H).

c) carboxilato de 5-metil-7-(4-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-2(5H)-*terc*-butila



Fórmula Química: $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$

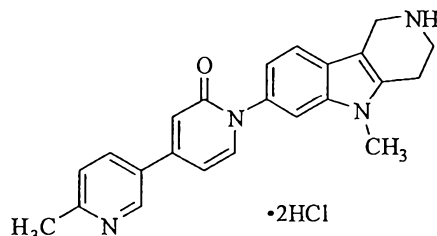
Massa Exata: 470,23

Peso Molecular: 470,56

4-(6-metilpiridin-3-il)piridin-2(1H)-ona (150 mg, 0,81 mmol) e carboxilato de 7-bromo-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-2(5H)-*terc*-butila (294 mg, 0,805 mmol) reagiram seguindo o procedimento do Exemplo 30 (etapa g) para fornecer o composto do título (220 mg, 58%) como um sólido amarelo/verde: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,79 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 8,1, 2,4$ Hz, 1H), 7,56–7,51 (m, 2H), 7,37 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,30 (1H, parcialmente sob solvente), 7,08 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J =$

1,6 Hz, 1H), 6,50 (dd, $J = 7,1, 1,9$ Hz, 1H), 4,66 (br s, 2H), 3,85 (br m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,84 (br m, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,51 (s, 9H).

d) Dicloridrato de 1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(6-metilpiridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona



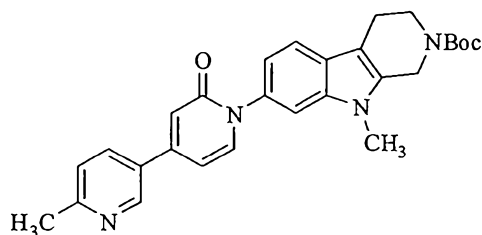
Fórmula Química: $C_{23}H_{24}N_2O$
 Massa Exata: 442,13
 Peso Molecular: 443,37

- 5 Carboxilato de 5-metil-7-(4-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-*tert*-butila (220 mg, 0,47 mmol) foi desprotegido e convertido no sal de dicloreto de acordo com o procedimento do Exemplo 30 (etapas e e g) para fornecer o composto do título (50,2 mg, 29%) como um sólido amarelo: mp 295–305°C; 1H RMN (500 MHz, CD_3OD)
- 10 δ 8,80 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,12 (dd, $J = 8,1, 2,5$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J = 8,3, 1,9$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,85 (dd, $J = 7,1, 2,0$ Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,52 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,10 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,62 (s, 3H); ESI MS m/z 371 $[M + H]^+$; HPLC (Método B) >99%
- 15 (AUC), $t_R = 8,7$ min.

Exemplo 93

Preparação de dicloreto de 1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*] indol-7-il)-4-(6-metilpiridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona

- a) carboxilato de 9-metil-7-(4-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3,4-di-
 20 hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-*tert*-butila

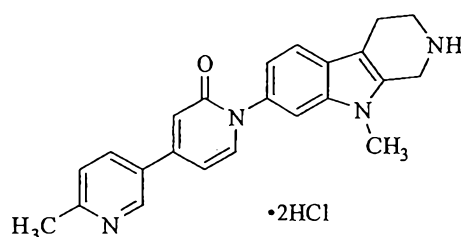


Fórmula Química: $C_{28}H_{30}N_4O_3$
 Massa Exata: 470,23
 Peso Molecular: 470,56

4-(6-Metilpiridin-3-il)piridin-2(1*H*)-ona (150 mg, 0,81 mmol) e 7-bromo-9-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de *tert*-butila (294 mg, 0,805 mmol) reagiram seguindo o procedimento do Exemplo

30 (etapa g) para fornecer o composto do título (208 mg, 55%) como um sólido amarelo/verde: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,0, 2,3 Hz, 1H), 7,58–7,51 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,30 (1H, parcialmente sob solvente), 7,08 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 7,1, 2,0 Hz, 1H), 4,65 (br s, 2H), 3,76 (br m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,82 (br m, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).

b) Dicloridrato de 1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)-4-(6-metilpiridin-3-il)piridin-2(1H)-ona



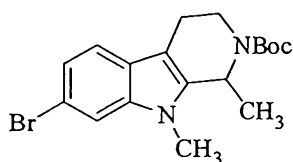
Fórmula Química: $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$
 Massa Exata: 442,13
 Peso Molecular: 443,37

Carboxilato de 9-metil-7-(4-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3,4-di-hidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol-2(9H)-*terc*-butila (208 mg, 0,442 mmol) foi desprotegido e convertido no sal de dicloreto de acordo com o procedimento do Exemplo 30 (etapas e e g) para fornecer o composto do título (40,6 mg, 23%) como um sólido amarelo: mp 305–313°C; ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 7,1, 2,0 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,46 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,04 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,62 (s, 3H); ESI MS m/z 371 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (Método B) >99% (AUC), t_R = 8,9 min.

20 Exemplo 94

Preparação de cloreto de 4-(benzilóxi)-1-(1,9-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona

a) carboxilato de 7-bromo-1,9-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-2(9H)-*terc*-butila

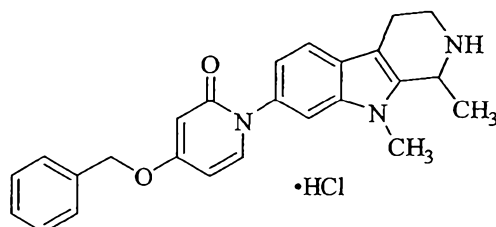


Fórmula Química: $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_2$
 Massa Exata: 378,0943
 Peso Molecular: 379,2914

A uma solução de 2-(6-bromo-1*H*-indol-3-il)etanamina (1,9g, 8,0 mmol) em THF (30 mL) a 0°C foram adicionados NaHCO₃ aquoso saturado (30 mL) e cloreto de acetila (0,56 mL, 7,95 mmols). A reação foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada em temperatura ambiente até estar completa. A solução foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂, lavado com H₂O e salmoura e seco com Na₂SO₄. A solução orgânica foi filtrada e concentrada para dar uma espuma amarela clara. A espuma foi suspensa em benzeno (70 mL) e tratada com POCl₃ (3,52 mL, 38,4 mmols). A reação foi aquecida e agitada a 85°C por uma hora. Depois, a solução foi concentrada, o resíduo foi purificado por cromatografia rápida em coluna (sílica-gel, 10% CH₃OH em CH₂Cl₂) para dar um sólido marrom (1,83g 91%). O sólido foi suspenso em EtOH (20 mL) e CHCl₃ (20 mL) e resfriado a 0°C. NaBH₄ (0,26g, 6,95 mmols) foi adicionado e a reação foi agitada de 0°C até a temperatura ambiente por uma hora. A reação foi arrefecida com H₂O, extraída com CH₂Cl₂, lavada com H₂O e salmoura e seca sobre Na₂SO₄. A solução orgânica foi filtrada e concentrada para dar uma espuma amarela (1,44g, 78%). A espuma foi dissolvida em *i*-PrOH (15 mL) e H₂O (10 mL) e tratada com Boc₂O (1,36g, 6,24 mmols) e K₂CO₃ (0,86g, 6,2 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente por uma hora e então concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi dissolvido em CH₂Cl₂, lavado com H₂O e salmoura e seco sobre Na₂SO₄. Após filtragem e concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia rápida em coluna (sílica-gel, hexanos/EtOAc, 4:1) para dar uma espuma amarela (0,92g, 46 %). A espuma foi dissolvida em DMF (6 mL) e resfriada a 0°C. A solução foi tratada com NaH (60% de peso em dispersão em óleo mineral, 108 mg, 2,68 mmols) seguido por CH₃I (0,17 mL, 0,69 mmol). A reação foi agitada a 0°C até estar completa. A reação foi resfriada bruscamente com H₂O, extraída com CH₂Cl₂, lavada com H₂O e salmoura e seca sobre Na₂SO₄. A solução orgânica foi filtrada e concentrada, e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida em coluna (sílica-gel, hexanos/EtOAc, 4:1) para dar o composto do título como uma espuma branca (0,82g, 89%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,43–5,20 (m, 1H), 4,48–4,26

(m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,24–3,13 (m, 1H), 2,78–2,66 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,47 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 380 $[M + H]^+$.

b) Cloridrato de 4-(benzilóxi)-1-(1,9-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona

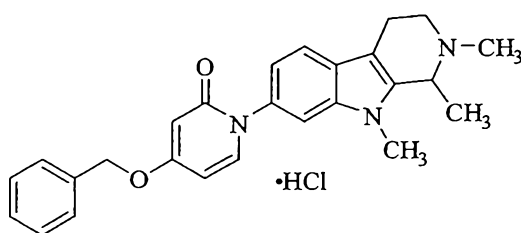


Fórmula Química: $C_{25}H_{26}ClN_3O_2$
 Massa Exata: 435,17
 Peso Molecular: 435,95

- 5 A uma mistura de carboxilato de 7-bromo-1,9-dimetil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(9*H*)-*terc*-butila (0,57g, 1,6 mmol), 4-(benzilóxi)piridin-2(1*H*)-ona (0,32g, 1,6 mmols), 8-hidroxiquinolina (46 mg, 0,32 mmol), K_2CO_3 (0,26g, 1,9 mmol) e CuI (0,15g, 0,79 mmol) foi adicionado DMSO (4 mL). A mistura de reação foi degaseificada e preenchida novamente com N_2 .
- 10 A reação foi agitada a 130°C durante a noite. A mistura foi resfriada e filtrada através de uma camada de Celite. O filtrado foi diluído com CH_2Cl_2 , lavado com H_2O e 5% de LiCl aquoso e seco sobre Na_2SO_4 . A solução orgânica foi filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em coluna (sílica-gel, 5% CH_3OH em CH_2Cl_2) para dar um sólido amarelo (0,5g, 64%).
- 15 O sólido foi dissolvido em CH_3OH (8 mL) e tratado com 1 N de HCl em Et_2O (5 mL). A reação foi agitada em temperatura ambiente até estar completa. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o sólido resultante foi seco sob vácuo para dar o composto do título (0,44g, 100%) como um pó amarelo: 1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,79 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48–7,36 (m, 5H), 7,10 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,98 (q, $J = 6,5$ Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,67–3,59 (m, 2H), 3,13–3,08 (m, 2H), 1,76 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); ESI MS m/z 400 $[M + H]^+$; HPLC (Método A) >99 % (AUC), $t_R = 12,9$ min.

Exemplo 95

- 25 Preparação de cloridrato de 4-(benzilóxi)-1-(1,2,9-trimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona

Fórmula Química: C₂₆H₂₈ClN₃O₂

Massa Exata: 449,19

Peso Molecular: 449,97

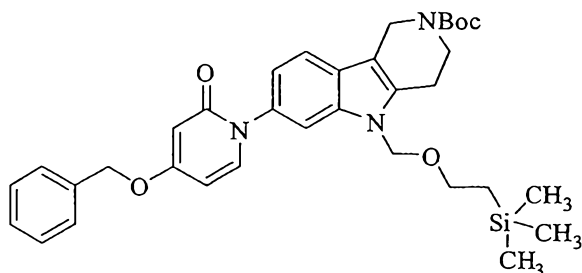
A uma solução de cloridrato de 4-(benzilóxi)-1-(1,9-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (205 mg, 0,470 mmol) em CH₃OH (8 mL) foi adicionado formaldeído (53 µL, 0,71 mmol) e NaBH(OAc)₃ (200 mg, 0,94 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente até estar completa e em seguida concentrada sob pressão reduzida.

O resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂ e lavado com H₂O e 5% de LiCl aquoso e seco sobre Na₂SO₄. A solução orgânica foi filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em coluna (sílica-gel, 10% CH₃OH em CH₂Cl₂) para dar 4-(benzilóxi)-1-(1,2,9-trimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona como um sólido branco (0,15g, 77 %). A base livre foi convertida em sal de HCl para dar o composto do título (147 mg, 90 %) como um pó quase branco: ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,58–7,55 (m, 2H), 7,47–7,34 (m, 6H), 6,99 (d, *J* = 8,5, 1,0 Hz, 1H), 6,28 (dd, *J* = 7,5, 2,5 Hz, 1H), 6,11 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,27 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,36–3,33 (m, 1H), 3,10–2,96 (m, 2H), 2,84–2,80 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,51 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H); ESI MS *m/z* 414 [M + H]⁺; HPLC (Método A) >99 % (AUC), *t_R* = 13,0 min.

Exemplo 96

Preparação de cloridrato de 4-(benzilóxi)-1-(5-(etoximetil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona

a) carboxilato de 7-(4-(benzilóxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-(etoximetil)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-terc-butila

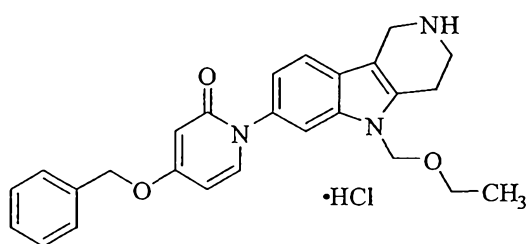
Fórmula Química: C₃₄H₄₃N₃O₅Si

Massa Exata: 601,30

Peso Molecular: 601,81

A uma solução de carboxilato de 7-bromo-3,4-dihidro-1H-pirido

- [4,3-*b*]indol-2(5*H*)-*tert*-butila (0,66g, 1,9 mmol) em DMF (8 mL) foi adicionado NaH (60% de peso em dispersão em óleo mineral, 113 mg, 2,82 mmols) seguido por SEMCI (0,50 mL, 2,8 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente até estar completa. A reação foi resfriada bruscamente com H₂O, e a mistura aquosa foi extraída com CH₂Cl₂. A fase orgânica foi lavada com H₂O e salmoura e seca sobre Na₂SO₄. Após filtragem e concentração, o resíduo foi seco sob vácuo para dar carboxilato de 7-bromo-5-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-*tert*-butila, que é usado diretamente na próxima etapa. A uma mistura de carboxilato de 7-bromo-5-((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-*tert*-butila (0,75g, 1,6 mmol), 4-benziloxipiridona (0,31g, 1,6 mmol), 8-hidroxiquinolina (34 mg, 0,23 mmol), K₂CO₃ (0,26g, 1,9 mmol) e CuI (45 mg, 0,23 mmol) foi adicionado DMSO (6 mL). A mistura de reação foi degaseificada e preenchida novamente com N₂. A reação foi agitada a 130°C durante a noite. A mistura foi resfriada e filtrada através de uma camada de Celite. O filtrado foi diluído com CH₂Cl₂, lavado com H₂O e 5% de LiCl aquoso e seco sobre Na₂SO₄. A solução orgânica foi filtrada e concentrada, e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida em coluna (sílica-gel, 5% CH₃OH em CH₂Cl₂) para dar o composto do título como um óleo amarelo (0,12g, 13%): ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,44–7,37 (m, 6H), 7,31 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 6,07 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,65 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,51 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,73 (m, 2H), 1,53 (s, 9H), 0,89 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), -0,04 (s, 9H); ESI MS *m/z* 602 [*M* + *H*]⁺.
- b) cloridrato de 4-(benzilóxi)-1-(5-(etoximetil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona



Fórmula Química: C₂₆H₂₈ClN₃O₃
 Massa Exata: 465,18
 Peso Molecular: 465,97

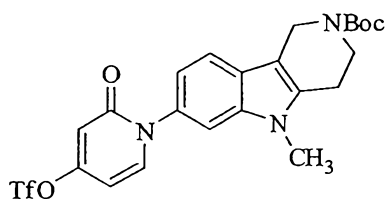
A uma solução de carboxilato de 7-(4-(benzilóxi)-2-oxopiridin-

1(2*H*)-il)-5-(etoximetil)-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-*terc*-butila (120 mg, 0,20 mmol) em EtOH (2 mL) foi adicionado HCl 1 N em Et₂O (1 mL). A reação foi agitada a 60°C até estar completa. O solvente foi concentrado e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa (Phenomenex Luna C18 (2), 250 × 50 mm, 15 mícrons, H₂O com 0,05% de TFA e CH₃CN com 0,05% de TFA) para dar 4-(benzilóxi)-1-(5-(etoximetil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona como um sólido branco (54 mg, 73 %). A base livre foi convertida em sal de HCl para dar o composto do título (35 mg, 65 %) como um pó branco: mp 148–149°C; ¹H RMN (500 MHz, DM-SO-*d*₆) δ 9,12 (s, 2H), 7,66 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,59–7,56 (m, 2H), 7,49–7,37 (m, 5H), 7,08–7,05 (m, 1H), 6,14–6,12 (m, 1H), 5,99 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,38 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,45–3,40 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 1,08–1,05 (m, 3H); ESI MS *m/z* 430 [M + H]⁺; HPLC (Método A) >99 % (AUC), *t_R* = 12,8 min.

15 Exemplo 97

Preparação de cloridrato de 1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

a) carboxilato de 5-metil-7-(2-oxo-4-(trifluormetilsulfonilóxi)piridino-1(2*H*)-il)3,4-di-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-*terc*-butila

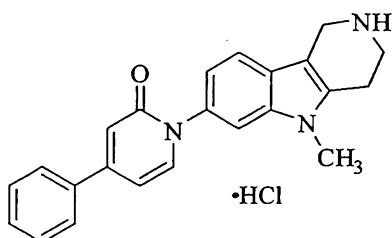


Fórmula Química: C₂₃H₂₄F₃N₃O₆S
 Massa Exata: 527,13
 Peso Molecular: 527,51

20 A uma solução de carboxilato de 7-(4-(benzilóxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-5-metil-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-*terc*-butila (0,98g, 2,0 mmols) em CH₃OH (30 mL) foram adicionados 5% de Pd/C (0,3g) e formato de amônio (0,32g, 5,1 mmols) sob uma atmosfera de argônio. A reação foi agitada a 90°C até estar completa. A mistura de reação foi resfriada e
 25 filtrada através de uma camada de Celite. O solvente foi removido sob pressão reduzida para dar carboxilato de 7-(4-hidróxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-5-metil-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-*terc*-butila, que foi usado diretamente na próxima etapa. A uma solução de carboxilato de 7-(4-hidróxi-2-

oxopiridin-1(2*H*)-il)-5-metil-3,4-di-idro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-*terc*-butila (800 mg, 2,02 mmols) em THF (10 mL) foi adicionado $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ (1,0 M em THF, 2,6 mL, 2,6 mmols) seguido por $\text{PhN}(\text{Tf})_2$ (0,94g, 2,6 mmols) sob uma atmosfera de argônio. A reação foi agitada em temperatura ambiente até
 5 estar completa. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida em coluna (sílica-gel, hexanos/EtOAc, 1:1) para dar o composto do título (0,42g, rendimento de 40%) como um sólido branco: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,57–7,53 (m, 2H), 7,30 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,02–6,99 (m, 1H), 6,60 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,27 (dd, J = 7,8, 2,7
 10 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,84 (m, 2H), 1,51 (s, 9H); ESI MS m/z 528 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

b) Cloridrato de 1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

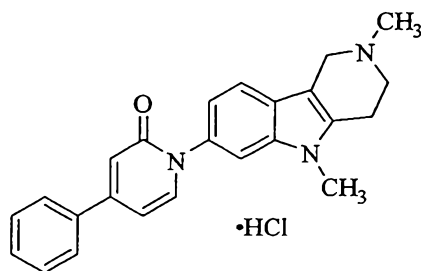


Fórmula Química: $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}$
 Massa Exata: 391,15
 Peso Molecular: 391,89

Seguindo o procedimento do Exemplo 25 (etapa b), mas substitui-
 15 tuindo o ácido 4-fluorfenilborônico por ácido fenilborônico e eliminando a etapa de metilação, o composto do título (37 mg, 46%) foi obtido como um sólido amarelo: mp 275–280°C (decompor); ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,26 (s, 2H), 7,79 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,55–7,50 (m, 3H), 7,10 (dd, J =
 20 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 4,37 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,54–3,53 (m, 2H), 3,10 (t, J = 6,0 Hz, 2H); ESI MS m/z 356 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (Método A) >99 % (AUC), t_R = 12,3 min.

Exemplo 98

Preparação de cloridrato de 1-(2,5-dimetil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]
 25 indol-7-il)-4-fenilpiridin-2(1*H*)-ona

Fórmula Química: $C_{24}H_{24}ClN_3O$

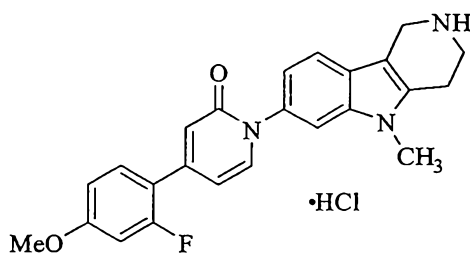
Massa Exata: 405,16

Peso Molecular: 405,92

Seguindo o procedimento do Exemplo 25 (etapa b), mas substituindo o ácido 4-fluorofenilborônico por ácido fenilborônico, o composto do título (56 mg, 83%) foi obtido como um sólido esbranquiçado: mp 290–295°C (decompor); 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,46 (s, 1H), 7,80–7,74 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,56–7,52 (m, 4H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,70 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,68–4,65 (m, 1H), 4,34–4,30 (m, 1H), 3,82–3,79 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,53–3,51 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,00 (d, J = 4,0 Hz, 3H); ESI MS m/z 370 $[M + H]^+$; HPLC (Método A) 98% (AUC), t_R = 12,5 min.

Exemplo 99

- 10 Preparação de cloreto de 4-(2-flúor-4-metoxifenil)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona

Fórmula Química: $C_{24}H_{23}ClFN_3O_2$

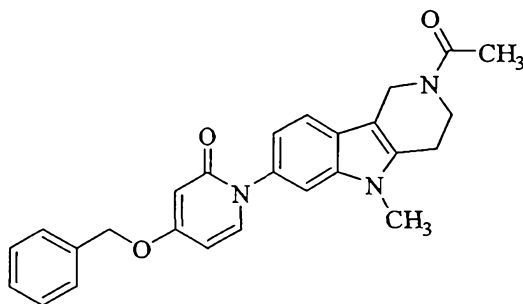
Massa Exata: 439,15

Peso Molecular: 439,91

- Seguindo o procedimento do Exemplo 25 (etapa b), mas substituindo o ácido 4-fluorofenilborônico por ácido 2-flúor-4-metoxifenilborônico e eliminando a etapa de metilação, o composto do título (34 mg, 19%) foi obtido como um pó verde: mp 270–274°C; 1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,72 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,63–7,56 (m, 3H), 7,14 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 13,0, 2,5 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,77–6,75 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,68 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 6,0 Hz, 2H); ESI MS m/z 404 $[M + H]^+$; HPLC (Método A) >99 % (AUC), t_R = 12,3 min

Exemplo 100

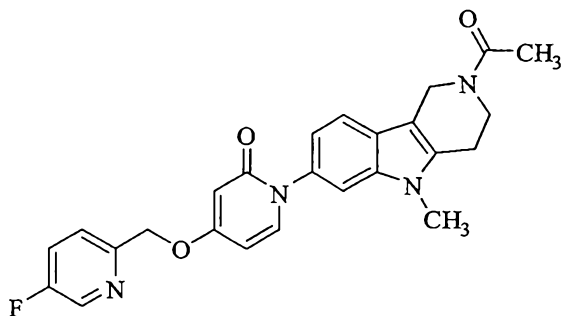
Preparação de 1-(2-acetil-5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-

il)-4-(benzilóxi)piridin-2(1H)-onaFórmula Química: C₂₆H₂₅N₃O₃

Massa Exata: 427,19

Peso Molecular: 427,50

A uma solução de 4-(benzilóxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (0,2g, 0,5 mmol) em CH₂Cl₂ (6 mL) foi adicionada trietilamina (0,20 mL, 1,4 mmol) seguida por cloreto de acetila (50 µL, 0,71 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente até estar completa. Depois, o solvente foi removido sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (sílica-gel, 5 % CH₃OH em CH₂Cl₂) para dar o composto do título (72,2 mg, 36%) como um sólido amarelo e como uma mistura de rotâmeros: mp 225–230°C; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,53–7,36 (m, 6H), 7,32–7,30 (m, 2H), 7,06–7,00 (m, 1H), 6,09 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,07–6,04 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,82 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,03 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,84 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,90 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 2,84 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 2,24, 2,22 (2 × s, 3H); ESI MS *m/z* 428 [M + H]⁺; HPLC (Método A) 95,7 % (AUC), *t_R* = 16,8 min.

15 Exemplo 101Preparação de 1-(2-acetil-5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-((5-fluoropiridin-2-il)metóxi)piridin-2(1H)-onaFórmula Química: C₂₅H₂₃FN₄O₃

Massa Exata: 446,18

Peso Molecular: 446,47

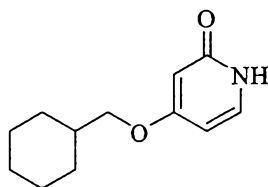
Seguindo o procedimento do Exemplo 100, mas substituindo 4-(benzilóxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona por 4-((5-fluoropiridin-2-il)metóxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-

pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-piridin-2(1*H*)-ona, o composto do título (71 mg, 61%) foi obtido como um sólido amarelo e como uma mistura de rotâmeros: mp 220–224°C; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,50 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,54–7,46 (m, 3H), 7,35 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,03 (ddd, *J* = 20, 8,0, 1,5 Hz, 1H), 6,15–6,08 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,83, 4,70 (2 × s, 2H), 4,04 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,85 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,65, 3,64 (2 × s, 3H), 2,91 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 2,85 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 2,23, 2,25 (2 × s, 3H); ESI MS *m/z* 447 [M + H]⁺; HPLC (Método A) 96,4 % (AUC), *t_R* = 14,5 min.

Exemplo 102

10 Preparação de cloridrato de 4-(ciclo-hexilmetóxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona

a) 4-(Ciclo-hexilmetóxi)piridin-2(1*H*)-ona



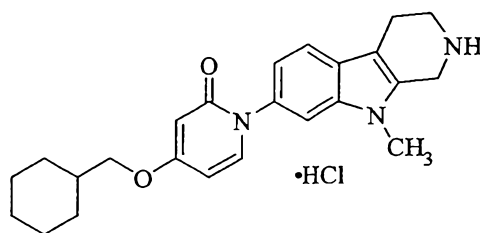
Fórmula Química: C₁₂H₁₇NO₂

Massa Exata: 207,1259

Peso Molecular: 207,2689

A uma solução de ciclo-hexilmetanol (1,1 mL, 9,3 mmols) em DMF (8 mL) foi adicionado NaH (60% de peso em dispersão em óleo mine-
 15 ral, 0,37g, 9,3 mmols) em uma porção. Após as bolhas desaparecerem, foi adicionado *N*-óxido de 4-cloropiridina (1,0g, 7,7 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente sob Ar até estar completa. A reação foi resfriada bruscamente com água e a mistura aquosa foi extraída com CH₂Cl₂. Os ex-
 20 tratos orgânicos combinados foram lavados com H₂O e 5% de LiCl aquoso e secos sobre Na₂SO₄. Após filtragem e concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia rápida em coluna (sílica-gel, 10% CH₃OH em CH₂Cl₂) para dar um sólido amarelo. O sólido amarelo foi ressuspensionado em Ac₂O (5 mL) e aquecido a 140 °C por 4 h. A mistura de reação foi resfriada, diluída com CH₃OH/H₂O (10 mL, 1:1) e agitada em temperatura ambiente por 1 h. A mis-
 25 tura foi concentrada, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (sílica-gel, 10% CH₃OH em CH₂Cl₂) para dar o composto do título (0,92 g, 58%) como um sólido marrom: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,03 (s, 1H), 7,21 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,83 (dd, *J* = 7,2, 2,4 Hz, 1H), 5,64 (d, *J* = 2,4

Hz, 1H), 3,72 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,84–1,68 (m, 6H), 1,30–1,01 (m, 5H).



Fórmula Química: $C_{24}H_{30}ClN_3O_2$

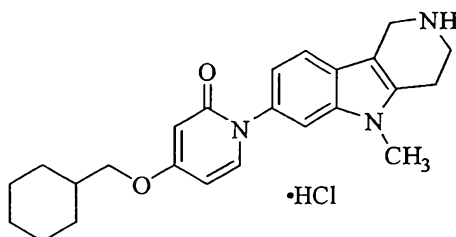
Massa Exata: 427,20

Peso Molecular: 427,97

Seguindo o procedimento do Exemplo 1 (etapas c e d), mas substituindo 4-benziloxipiridona por 4-(ciclo-hexilmetóxi)piridin-2(1H)-ona, o composto do título (56 mg, 81 %) foi obtido como um sólido amarelo: mp 256–260 °C; 1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,67–7,65 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,09 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,35 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,92 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,63 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,15 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,92–1,74 (m, 6H), 1,39–1,19 (m, 5H); ESI MS m/z 392 $[M + H]^+$; HPLC (Método A) 97,8 % (AUC), $t_R = 14,4$ min.

10 Exemplo 103

Preparação de cloridrato de 4-(ciclo-hexilmetóxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona

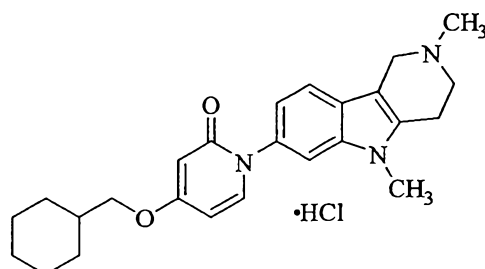


Fórmula Química: $C_{24}H_{30}ClN_3O_2$

Massa Exata: 427,20

Peso Molecular: 427,97

Seguindo o procedimento do Exemplo 102, mas substituindo carboxilato de 7-bromo-9-metil-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(9H)-*terc*-butila por carboxilato de 7-bromo-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-*terc*-butila, o composto do título (197 mg, 100 %) foi obtido como um sólido verde-claro: mp 245–250°C (decompor); 1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,21 (s, 2H), 7,55 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,99 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 6,04 (dd, $J = 7,5, 2,5$ Hz, 1H), 5,85 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,82 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,54–3,53 (m, 2H), 3,09 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 1,80–1,65 (m, 6H), 1,30–1,01 (m, 5H); ESI MS m/z 392 $[M + H]^+$; HPLC (Método A) >99 % (AUC), $t_R = 14,3$ min.

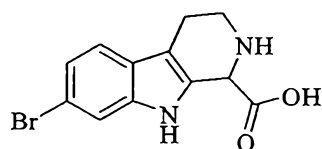
Exemplo 104Preparação de cloridrato de 4-(ciclo-hexilmetóxi)-1-(2,5-dimetil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona

Fórmula Química: $C_{25}H_{32}ClN_3O_2$
 Massa Exata: 441,22
 Peso Molecular: 441,99

A uma solução de cloridrato de 4-(ciclo-hexilmetóxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (110 mg, 0,26 mmol) em CH_3OH (5 mL) foi adicionada trietilamina (90 μL , 2,5 mmols), formaldeído (30 μL , 0,39 mmol) e $NaBH(OAc)_3$ (110 mg, 0,52 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente até estar completa. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 . A solução orgânica foi lavada com H_2O e 5% de $LiCl$ aquoso e seca sobre Na_2SO_4 . Após filtragem e concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (sílica-gel, 10% CH_3OH em CH_2Cl_2) para dar 4-(ciclo-hexilmetóxi)-1-(2,5-dimetil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona como um sólido branco (73 mg, 69 %). A base livre foi convertida em sal de HCl para dar o composto do título (84 mg, 100 %) como um pó branco: mp 270–272°C; 1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,53 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 6,04 (dd, $J = 7,5, 2,5$ Hz, 1H), 5,85 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 4,64 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 4,30 (dd, $J = 14, 7,5$ Hz, 1H), 3,82 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,80–3,78 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,51–3,47 (m, 1H), 3,18 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 2,98 (d, $J = 4,5$ Hz, 3H), 1,80–1,65 (m, 6H), 1,30–1,01 (m, 5H); ESI MS m/z 406 $[M + H]^+$; HPLC (Método A) >99 % (AUC), $t_R = 14,4$ min.

Exemplo 105Preparação de cloridrato de 4-(benzilóxi)-1-(1-(hidroximetil)-9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona

a) ácido 7-bromo-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-carboxílico

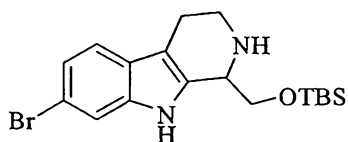


Fórmula Química: $C_{12}H_{11}BrN_2O_2$
 Massa Exata: 294,00
 Peso Molecular: 295,13

Ácido glioxílico mono-hidratado (3,69g, 40,1 mmols) foi adicionada a uma solução de uma mistura 2:1 de 2-(6-bromo-1*H*-indol-3-il) etanamina e 2-(4-bromo-1*H*-indol-3-il)etanamina (7,38g, 30,9 mmols) em HCl 0,4 N (50 mL), e a solução resultante foi agitada a 25°C por 30 min. A solução
 5 foi ajustada a pH 3,5 com solução de NaOH a 6 N, e a suspensão castanha resultante foi agitada a 25°C por 22 h. A suspensão foi ajustada a pH 5 com solução NaOH 6 N e a suspensão resultante foi filtrada. O sólido filtrado foi seco sob pressão reduzida para proporcionar 3,85g (42%) de uma mistura
 10 2:1 do composto do título e um regioisômero indesejado como um sólido castanho: 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,90 (s, 1H), 9,00 (br s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12–7,04 (m, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,50–2,70 (m, 4H).

Regioisômero indesejado: 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,09 (s, 1H), 9,00 (br s, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,12–7,04 (m, 1H), 6,91 (sobreposição dd, J = 8,0 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,50–2,70 (m, 4H).
 15

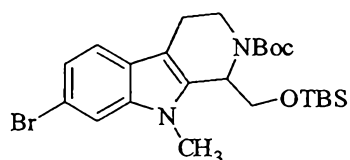
b) 7-bromo-1-((*tert*-butildimetilsililóxi)metil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*] indol



Fórmula Química: $C_{18}H_{27}BrN_2OSi$
 Massa Exata: 394,11
 Peso Molecular: 395,41

Uma solução 1,0M de $LiAlH_4$ em THF (26 mL, 26,1 mmols) foi adicionada a uma solução de uma mistura 2:1 de ácido 7-bromo-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-carboxílico e o regioisômero indesejado (3,85g, 13,1 mmols) em THF (50 mL) sob N_2 , e a solução resultante foi aquecida até o refluxo por 1 h. A solução foi resfriado a 0°C e H_2O , NaOH 6 N em H_2O e H_2O foram adicionados cuidadosamente em sucessão. A suspensão resultante foi filtrada através de celite. O filtrado foi seco sobre Na_2SO_4 e
 20 concentrado sob pressão reduzida. A cromatografia rápida (sílica-gel, (1:1 de EtOAc/hexanos)/(9:0,9:0,1 de CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_4OH), 100:0 até 0:100) pro-

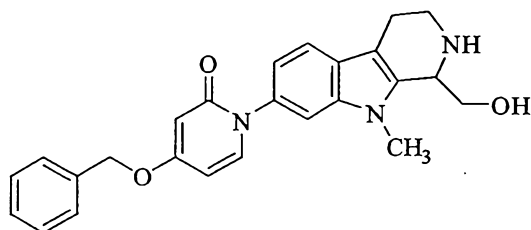
- porcionou 2,48g de uma espuma castanha. Et₃N (6,2 mL, 44,3 mmols) foi adicionado a uma suspensão de TBSCl (6,68g, 44,3 mmols) e a espuma castanha acima em CH₂Cl₂ (50 mL) sob N₂, e a suspensão resultante foi agitada a 25°C durante a noite. H₂O foi adicionada à suspensão, e as fases foram separadas. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. A cromatografia rápida (sílica-gel, (1:1 de EtOAc/hexanos)/ (9:0,9:0,1 de Et₂O/MeOH/NH₄OH), 100:0 até 75:25) deu o composto do título (1,186g, 32%) como um óleo claro: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,50 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 4,19–4,10 (m, 1H), 3,92 (dd, *J* = 9,2, 5,0 Hz, 1H), 3,69 (dd, *J* = 9,2, 9,2 Hz, 1H), 3,32 (ddd, *J* = 12,6, 4,2, 4,2 Hz, 1H), 3,11–3,01 (m, 1H), 2,75–2,62 (m, 2H), 0,97 (s, 9H), 0,13 (s, 6H).
- c) carboxilato de 7-bromo-1-((*tert*-butildimetilsililóxi)metil)-9-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-*tert*-butila



Fórmula Química: C₂₄H₃₇BrN₂O₃Si
 Massa Exata: 508,18
 Peso Molecular: 509,55

- Boc₂O (752 mg, 3,45 mmols) foi adicionado a uma suspensão de 7-bromo-1-((*tert*-butildimetil-sililóxi)metil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol (1,239g, 3,14 mmols) e K₂CO₃ (476 mg, 3,45 mmols) em uma mistura 1:1 de H₂O/*i*-PrOH (80 mL), e a suspensão resultante foi agitada a 25°C por 2 h. A suspensão foi filtrada e o sólido foi concentrado sob pressão reduzida.
- Mel (0,19 mL, 3,1 mmol) foi adicionado a uma suspensão do sólido acima e Cs₂CO₃ (1,34g, 4,12 mmols) em DMSO (20 mL) sob N₂, e a suspensão resultante foi agitada a 25°C por 4 h. Foi adicionada H₂O à suspensão, e a suspensão resultante foi filtrada. O sólido foi seco sob pressão reduzida para proporcionar o composto do título (728 mg, 46%) como um sólido branco: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,44 (br s, 1H), 7,37–7,28 (m, 1H), 7,23–7,15 (m, 1H), 5,49–5,43 (m, 0,6H), 5,37–5,32 (m, 0,4H), 4,56–4,48 (m, 0,4H), 4,35–4,24 (m, 0,6H), 3,98–3,84 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,43–3,35 (m, 0,6H), 3,30–3,21 (m, 0,4H), 2,90–2,75 (m, 1H), 2,72–2,63 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 0,90–0,82 (m, 9H), 0,14–0,02 (m, 6H).

d) 4-(benzilóxi)-1-(1-(hidroximetil)-9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona

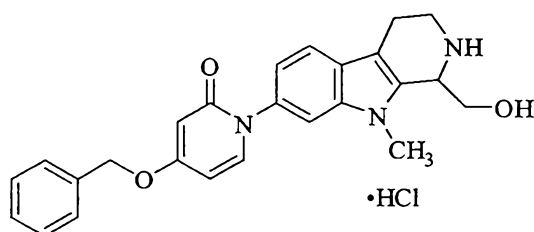


Fórmula Química: $C_{25}H_{25}N_3O_3$
 Massa Exata: 415,19
 Peso Molecular: 415,48

Uma suspensão de carboxilato de 7-bromo-1-((*terc*-butildimetil-sililóxi)metil)-9-metil-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-*terc*-butila (727 mg, 1,47 mmol), 4-(benzil-óxi)piridin-2(1*H*)-ona (591 mg, 2,94 mmols), CuI (110 mg, 0,576 mmol), 8-hidroxiquinolina (84 mg, 0,58 mmol) e Cs_2CO_3 (720 mg, 2,21 mmols) em DMSO (10 mL) foi degaseificada sob pressão reduzida por 45 min. A suspensão foi colocada sob Ar e aquecida a 135°C com agitação por 14 h. A suspensão foi resfriada, foi adicionado MeOH/ NH_4OH 1:1 (40 mL) e a suspensão resultante foi agitada por 30 min. Foi adicionado CH_2Cl_2 e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 , e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre Na_2SO_4 e concentrados sob pressão reduzida. A cromatografia rápida (sílica-gel, (1:1 de EtOAc/hexanos)/(9:0,9:0,1 de Et₂O/MeOH/ NH_4OH) 100:0 até 0:100) proporcionou a amina como um sólido amorfo amarelo. Uma solução 1,0M de TBAF em THF (0,57 mL, 0,57 mmol) foi adicionada a uma solução do semissólido amarelo acima em THF (10 mL) sob N_2 , e a solução resultante foi agitada a 25°C por 1,5 h. H_2O e CH_2Cl_2 foram adicionados a uma solução e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 , e as fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 e concentradas sob pressão reduzida. A cromatografia rápida (sílica-gel, (1:1 de EtOAc/hexanos)/(9:0,9:0,1 de Et₂O/MeOH/ NH_4OH) 100:0 até 0:100) deu um sólido amorfo amarelo. TFA (2 mL) foi adicionado a uma solução do sólido amorfo acima em CH_2Cl_2 (10 mL) sob N_2 , e a solução resultante foi agitada a 25°C por 1 h. A solução foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi diluído com CH_2Cl_2 e neutralizado com uma solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada. As fases foram separadas. A fase orgânica foi seca

sobre Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. A cromatografia rápida (sílica-gel, (1:1 de EtOAc/hexanos)/(9:0,9:0,1 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) 100:0 até 0:100) deu o composto do título (56 mg, 9%) como um óleo viscoso: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,46–7,37 (m, 5H), 7,32 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 6,11 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,06 (dd, *J* = 7,5, 2,5 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,14 (dd, *J* = 10,0, 4,5 Hz, 1H), 3,80 (dd, *J* = 10,0, 4,5 Hz, 1H), 3,69–3,62 (m, 4H), 3,23 (ddd, *J* = 14,0, 4,5, 4,5 Hz, 1H), 3,12–3,05 (m, 1H), 2,78–2,73 (m, 2H); ESI MS *m/z* 416 [M + H]⁺.

- 10 e) Cloridrato de 4-(benzilóxi)-1-(1-(hidroximetil)-9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona



Fórmula Química: C₂₅H₂₆ClN₃O₃

Massa Exata: 451,17

Peso Molecular: 451,95

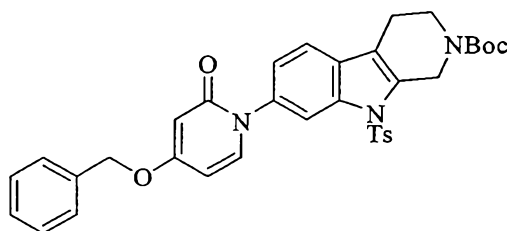
- Uma solução 1,0M de HCl em Et₂O (0,13 mL, 0,13 mmol) foi adicionada a uma solução de 4-(benzilóxi)-1-(1-(hidroximetil)-9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona (55 mg, 0,13 mmol) em CH₂Cl₂ (10 mL) sob N₂ e agitada a 25°C por 1 h. A solução foi concentrada para proporcionar o composto do título (32 mg, 54%) como um pó esbranquiçado: mp 168–170°C; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,48 (br s, 1H), 9,10 (br s, 1H), 7,56 (sobreposição dd, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,49–7,41 (m, 4H), 7,40–7,36 (m, 1H), 7,01 (dd, *J* = 7,0, 1,5 Hz, 1H), 6,12 (dd, *J* = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 5,98 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 5,72 (t, *J* = 3,3 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,89–4,82 (m, 1H), 4,07–4,01 (m, 1H), 3,80–3,71 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,61–3,50 (m, 1H), 3,49–3,43 (m, 1H), 3,02–2,94 (m, 2H); ESI MS *m/z* 416 [M + H]⁺.

Exemplo 106

- 25 Preparação cloridrato de 4-(benzilóxi)-1-(2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona

a) carboxilato de 7-(4-(benzilóxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-9-tosil-3,4-di-hidro-1*H*-

pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-*tert*-butila



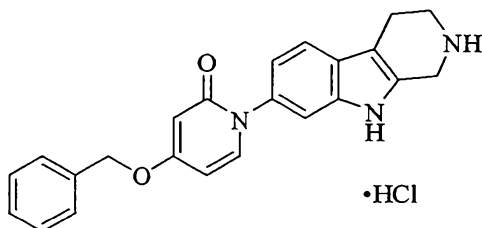
Fórmula Química: $C_{35}H_{35}N_3O_6S$

Massa Exata: 625,22

Peso Molecular: 625,73

Uma suspensão de 4-(benzilóxi)piridin-2(1*H*)-ona (426 mg, 2,12 mmols), carboxilato de 7-bromo-9-tosil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-*tert*-butila (1,28g, 2,54 mmols), CuI (484 mg, 2,54 mmols), 8-hidroxiquinolina (369 mg, 2,54 mmols) e Cs_2CO_3 (760 mg, 2,33 mmols) em DMSO (10 mL) foi degaseificada sob pressão reduzida por 45 min. A suspensão foi colocada sob Ar e aquecida a 135°C com agitação por 1,5 h. A suspensão foi resfriada, foi adicionado 4:1 CH_2Cl_2 /(9:1 MeOH/ NH_4OH) (50 mL) e a suspensão resultante foi agitada a 25°C por 10 min. A suspensão foi passada por um tampão de sílica-gel e o filtrado foi lavado com salmoura. A solução foi seca sobre Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar um sólido amorfo. A cromatografia rápida (sílica-gel, (1:1 de EtOAc/hexanos)/(9:0,9:0,1 de CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_4OH) 100:0 até 0:100) deu o composto do título (715 mg, 54%) como um sólido esbranquiçado: 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,18 (br s, 1H), 7,82–7,73 (m, 2H), 7,48–7,35 (m, 6H), 7,33–7,23 (m, 4H), 6,12–5,97 (m, 2H) 5,07 (s, 2H), 4,90 (br s, 2H), 3,72–3,64 (m, 2H), 2,73–2,63 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,51 (s, 9H).

b) Cloridrato de 4-(benzilóxi)-1-(2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona



Fórmula Química: $C_{23}H_{22}ClN_3O_2$

Massa Exata: 407,14

Peso Molecular: 407,89

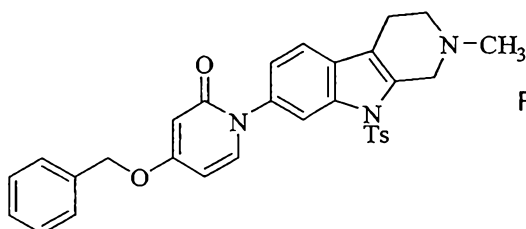
TFA (2 mL) foi adicionado a uma solução de *tert*-butila 7-(4-(benzilóxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-9-tosil-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato (678 mg, 1,09 mmol) em CH_2Cl_2 (10 mL) sob N_2 , e a solução resultante foi agitada a 25°C por 1 h. Solução saturada de $NaHCO_3$ e

EtOAc foram adicionados, e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂, e as fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄. A solução orgânica foi concentrada sob pressão reduzida para proporcionar 510 mg de um sólido esbranquiçado. NaOH (469 mg, 11,7 mmols) foi adicionado a uma solução do sólido esbranquiçado (123 mg) em CH₂Cl₂/MeOH (10 mL) que tinha sido degaseificada com N₂. A solução resultante foi aquecida a 40°C com agitação por 5 h sob N₂. Deixou-se a solução resfriar, foram adicionados solução saturada de NH₄Cl e CH₂Cl₂, e as fases foram separadas. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO₃, seca sobre Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida para dar um sólido esbranquiçado. A cromatografia rápida(sílica-gel, (1:1 de EtO-Ac/hexanos)/(9:0,9:0,1 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) 100:0 até 0:100) proporcionou um sólido branco. HCl 1 M em Et₂O (0,28 ml, 0,28 mmol) foi adicionado a uma solução do sólido branco em CH₂Cl₂ (10 mL) sob N₂, e a solução resultante foi agitada a 25°C por 30 min. A suspensão resultante foi filtrada. O sólido foi lavado com CH₂Cl₂ e seco sob pressão reduzida para proporcionar o composto do título (26 mg, 24%) como um sólido branco: mp 246–248°C; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,22 (s, 1H), 9,29 (br s, 2H), 7,54 (dd, *J* = 12,0, 8,0 Hz, 2H), 7,50–7,41 (m, 4H), 7,40–7,33 (m, 2H), 6,96 (dd, *J* = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 6,09 (dd, *J* = 7,5, 2,5 Hz, 1H), 5,97 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,50–3,42 (m, 2H) 3,00–2,92 (m, 2H); ESI MS *m/z* 372 [M + H]⁺.

Exemplo 107

Preparação de cloreto de 4-(benzilóxi)-1-(2-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona

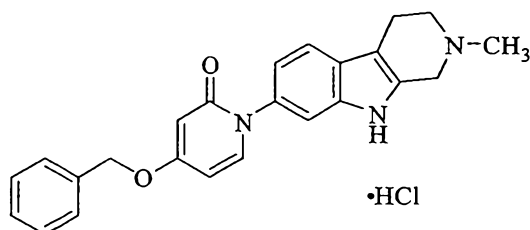
a) 4-(benzilóxi)-1-(2-metil-9-tosil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona



Fórmula Química: C₃₁H₂₉N₃O₄S
 Massa Exata: 539,19
 Peso Molecular: 539,64

TFA (2 mL) foi adicionado a uma solução de 7-(4-(benzilóxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-9-tosil-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de *terc-butila* (678 mg, 1,09 mmol) em CH₂Cl₂ (10 mL) sob N₂ e a solução resultante foi agitada a 25°C por 1 h. Solução saturada de NaHCO₃ e EtOAc foram adicionados a uma solução e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ e as fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄. A solução orgânica foi concentrada sob pressão reduzida para proporcionar 510 mg de um sólido esbranquiçado. Formaldeído (37% em H₂O, 0,04 mL, 0,49 mmol) foi adicionado a uma solução do sólido esbranquiçado (170 mg) em 1:1 MeOH/CH₂Cl₂ (10 mL) e a solução resultante foi agitada a 25°C por 45 min. NaBH(OAc)₃ (137 mg, 0,648 mmol) foi adicionado à solução e a suspensão resultante foi agitada a 25°C por 30 min. A suspensão foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi diluído com CH₂Cl₂ e solução saturada de NaHCO₃. As fases foram separadas. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida para dar o composto do título (174 mg, 89%) como um óleo viscoso: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,47–7,35 (m, 6H), 7,33–7,28 (m, 1H), 7,26–7,21 (m, 3H), 6,12–6,05 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 3,92 (br s, 2H), 2,79–2,70 (m, 4H), 2,56 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

b) Cloridrato de 4-(benzilóxi)-1-(2-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona



Fórmula Química: C₂₄H₂₄ClN₃O₂
 Massa Exata: 421,16
 Peso Molecular: 421,92

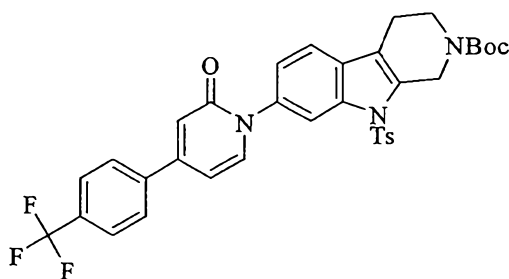
NaOH (644 mg, 16,1 mmols) foi adicionado a uma solução da 4-(benzilóxi)-1-(2-metil-9-tosil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il) piridin-2(1*H*)-ona (174 mg, 0,322 mmol) em CH₂Cl₂/MeOH (10 mL) que tinha sido degaseificada com N₂. A solução resultante foi aquecida até o refluxo com agitação por 2 h sob N₂. Deixou-se a solução foi resfriar, foram adicio-

nados solução saturada de NH_4Cl e CH_2Cl_2 , e as fases foram separadas. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO_3 , seca sobre Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida para dar um sólido branco. HCl 1 M em Et_2O (0,38 mL, 0,38 mmol) foi adicionado a uma solução do sólido branco em 9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10 mL) sob N_2 , e a solução resultante foi agitada a 25°C por 30 min. A solução foi concentrada, e o resíduo foi diluído com uma pequena quantidade de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$. A suspensão resultante foi filtrada, e o sólido foi seco sob pressão reduzida para dar o composto do título (46 mg, 34%) como um sólido branco: mp $168\text{--}170^\circ\text{C}$; ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,30 (s, 1H), 10,50–10,41 (m, 1H), 7,58–7,52 (m, 2H), 7,49–7,40 (m, 4H), 7,39–7,35 (m, 2H), 6,96 (br d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,09 (br d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,97 (br s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,60 (br d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 4,41 (dd, $J = 15,0, 7,5$ Hz, 1H), 3,78–3,71 (m, 1H), 3,45–3,38 (m, 1H), 3,09–2,98 (m, 5H); ESI MS m/z 386 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

15 Exemplo 108

Preparação de cloridrato de 1-(2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-4-(4-(trifluór-metil)fenil)piridin-2(1H)-ona

a) carboxilato de 7-(2-oxo-4-(4-(trifluormetil)fenil)piridin-1(2H)-il)-9-tosil-3,4-di-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-terc-butila



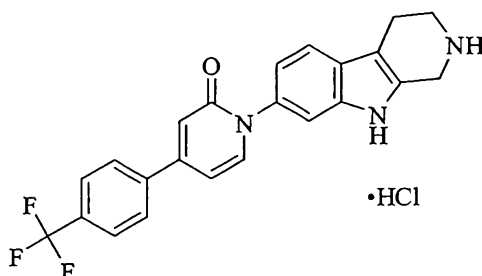
Fórmula Química: $\text{C}_{35}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$
 Massa Exata: 663,20
 Peso Molecular: 663,71

20 Uma suspensão de 4-(4-(trifluormetil)fenil)piridin-2(1H)-ona (121 mg, 0,504 mmol), carboxilato de 7-bromo-9-tosil-3,4-di-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-terc-butila (305 mg, 0,605 mmol), CuI (115 mg, 0,605 mmol), 8-hidroxiquinolina (88 mg, 0,605 mmol) e Cs_2CO_3 (181 mg, 0,605 mmol) em DMSO (5 mL) foi degaseificada sob pressão reduzida por 45 min. A suspensão foi colocada sob Ar e aquecida a 135°C com agitação por 2,5 h. A suspensão foi resfriada, 4:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(9:1 \text{ MeOH}/\text{NH}_4\text{OH})$ (25 mL) foi adicionado e a suspensão resultante foi agitada a 25°C por 10 min. A suspensão foi pas-

sada por um tampão de sílica-gel e o filtrado foi lavado com salmoura. A solução foi seca sobre Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar um sólido amorfo. A cromatografia rápida (sílica-gel, (1:1 de EtO-Ac/hexanos)/(9:0,9:0,1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$) 100:0 até 0:100) deu o

5 composto do título (170 mg, 51%) como uma espuma rosa: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,26 (br s, 1H), 7,83–7,74 (m, 6H), 7,53 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,51–7,45 (m, 1H), 7,35–7,23 (m, 3H), 6,93 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,54 (dd, $J = 7,2, 1,8$ Hz, 1H), 4,91 (br s, 2H), 3,75–3,65 (m, 2H), 2,73–2,68 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).

10 b) Cloridrato de 1-(2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona



Fórmula Química: $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}$

Massa Exata: 445,12

Peso Molecular: 445,86

TFA (1 mL) foi adicionado a uma solução de carboxilato de 7-(2-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-1(2H)-il)-9-tosil-3,4-di-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-terc-butila (170 mg, 0,256 mmol) em CH_2Cl_2 (5 mL) sob N_2 , e a

15 solução resultante foi agitada a 25°C por 30 min. Solução saturada de NaHCO_3 e CH_2Cl_2 foram adicionados à solução e as fases foram separadas. A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar 145 mg de um sólido rosa. NaOH (227 mg, 5,67 mmols) foi adicionado a uma solução do sólido rosa (64 mg) em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10

20 mL) que tinha sido degaseificada com N_2 . A solução resultante foi aquecida até o refluxo com agitação por 7 h sob N_2 . Deixou-se a solução foi resfriar, foram adicionados solução saturada de NH_4Cl e CH_2Cl_2 , e as fases foram separadas. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO_3 , seca sobre Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida para dar um pó

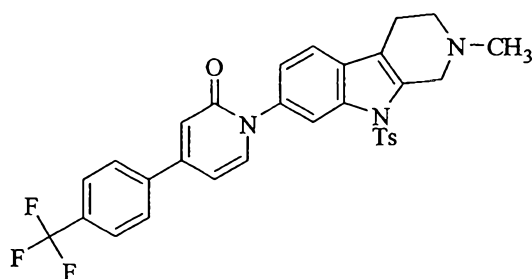
25 amarelo. A cromatografia rápida (sílica-gel, (1:1 de EtOAc/hexanos)/(9:0,9:0,1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$) 100:0 até 0:100) proporcionou um sólido amarelo. HCl 1 M em Et_2O (0,07 mL, 0,06 mmol) foi adicionado a uma so-

lução do sólido amarelo em 9:1 CH₂Cl₂/MeOH (10 mL) sob N₂ e a solução resultante foi agitada a 25°C por 30 min. A solução foi concentrada sob pressão reduzida para dar o composto do título (27 mg, 54%) como um sólido amarelo: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,28 (s, 1H), 9,21 (br s, 2H), 8,01 (d *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,88 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,80 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,72 (dd, *J* = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,52–3,48 (m, 2H), 2,99 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H); ESI MS *m/z* 410 [M + H]⁺.

Exemplo 109

10 Preparação de cloridrato de 1-(2-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)-4-(4-(trifluór-metil)fenil)piridin-2(1*H*)-ona

a) 1-(2-metil-9-tosil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)-4-(4-(trifluormetil)fenil)piridin-2(1*H*)-ona

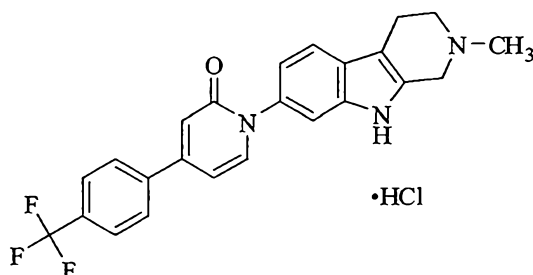


Fórmula Química: C₃₁H₂₆F₃N₃O₃S
 Massa Exata: 557,16
 Peso Molecular: 557,62

TFA (1 mL) foi adicionado a uma solução de carboxilato de 7-(2-oxo-4-(4-(trifluór-metil)fenil)piridin-1(2*H*)-il)-9-tosil-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-*tert*-butila (170 mg, 0,256 mmol) em CH₂Cl₂ (5 mL) sob N₂, e a solução resultante foi agitada a 25°C por 30 min. Solução saturada de NaHCO₃ e CH₂Cl₂ foram adicionados a uma solução, e as fases foram separadas. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar 145 mg de um sólido rosa. Formaldeído (37% em H₂O, 0,02 mL, 0,2 mmol) foi adicionado a uma solução do sólido rosa (80 mg) em 1:1 MeOH/CH₂Cl₂ (4 mL) e a solução resultante foi agitada a 25°C por 45 min. NaBH(OAc)₃ (60 mg, 0,28 mmol) foi adicionado a uma solução e a suspensão resultante foi agitada a 25°C por 30 min. A suspensão foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com CH₂Cl₂ e solução saturada de NaHCO₃. As fases foram separadas. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida para dar o composto do

título (61 mg, 74%) como uma espuma rosa: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,23 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,79–7,71 (m, 6H), 7,53 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz, 1H), 7,27–7,22 (m, 2H), 6,93 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,53 (dd, $J = 7,2, 1,8$ Hz, 1H), 3,93 (br s, 2H), 2,80–2,60 (m, 4H), 2,57 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

b) cloreto de 1-(2-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-4-(4-(trifluór-metil)fenil)piridin-2(1H)-ona

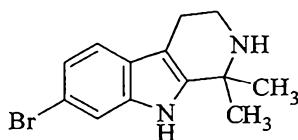


Fórmula Química: $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}$
 Massa Exata: 459,13
 Peso Molecular: 459,89

NaOH (211 mg, 5,28 mmols) foi adicionado a uma solução de 1-(2-metil-9-tosil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-4-(4-(trifluormetil)fenil)piridin-2(1H)-ona (61 mg, 0,11 mmol) em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10 mL) que tinha sido degaseificada com N_2 . A solução resultante foi aquecida até o refluxo com agitação por 7 h sob N_2 . Deixou-se a solução foi resfriar, foram adicionados solução saturada de NH_4Cl e CH_2Cl_2 , e as fases foram separadas. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO_3 , seca sobre Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida para dar um sólido amarelo. A cromatografia rápida (sílica-gel, (1:1 de EtOAc/hexanos)/(9:0,9:0,1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$) 100:0 até 0:100) proporcionou um sólido amarelo. HCl 1 M em Et_2O (0,06 mL, 0,06 mmol) foi adicionado a uma solução do sólido amarelo em 9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10 mL) sob N_2 e a solução resultante foi agitada a 25°C por 30 min. A solução foi concentrada sob pressão reduzida para dar o composto do título (28 mg, 58%) como um sólido amarelo: mp $200\text{--}204^\circ\text{C}$; ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,36 (s, 1H), 10,35 (br s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,88 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,80 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,49 (br s, 1H), 7,07 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 7,0, 1,5$ Hz, 1H), 4,62 (br d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 4,49–4,40 (m, 1H), 3,81–3,73 (m, 1H), 3,49–3,39 (m, 1H), 3,12–3,00 (m, 5H); ESI MS m/z 424 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Exemplo 110Preparação de cloreto de 4-(benzilóxi)-1-(1,1,9-trimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona

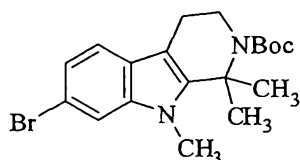
a) 7-bromo-1,1-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol

Fórmula Química: $C_{13}H_{15}BrN_2$

Massa Exata: 451,17

Peso Molecular: 451,95

- 5 HCl concentrado (10 mL) foi adicionado a uma suspensão de uma mistura 2:1 de 2-(6-bromo-1H-indol-3-il)etanamina e 2-(4-bromo-1H-indol-3-il)etanamina (9,90g, 41,4 mmols) e Na_2SO_4 (30g) em 1:1 acetona/*n*-butanol (100 mL). A suspensão resultante foi aquecida a 60°C com agitação por 4 d. A suspensão foi resfriada e concentrada sob pressão reduzida. O
- 10 resíduo foi diluído com EtOAc, e a suspensão foi filtrada. O filtrado foi lavado com solução saturada de $NaHCO_3$, seco sobre Na_2SO_4 e concentrado sob pressão reduzida. A cromatografia rápida (sílica-gel, (1:1 de EtO-Ac/hexanos)/(9:0,9:0,1 de CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_4OH) 100:0 até 0:100) deu o composto do título (1,68 g, 15%) como um espuma vermelha: 1H RMN (500
- 15 MHz, $CDCl_3$) δ 7,66 (br s, 1H), 7,45 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 3,20 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 2,68 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 1,47 (s, 6H).

b) carboxilato de 7-bromo-1,1,9-trimetil-3,4-di-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-*terc*-butilaFórmula Química: $C_{19}H_{25}BrN_2O_2$

Massa Exata: 392,11

Peso Molecular: 393,32

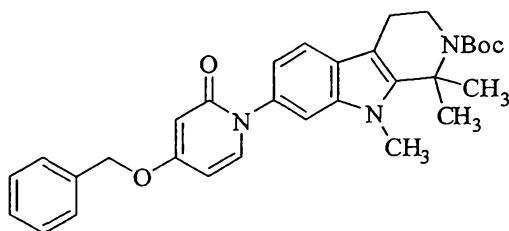
- 20 Boc_2O (7,88g, 36,1 mmols) foi adicionado a uma suspensão de 7-bromo-1,1-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol (1,68g, 6,02 mmols) e K_2CO_3 (1,66g, 12,0 mmols) em 1:1 H_2O /*i*-PrOH (80 mL), e a suspensão resultante foi agitada a 25°C por 2 h. A suspensão foi filtrada. O sólido foi lavado com H_2O e seco sob pressão reduzida para proporcionar
- 25 1,285g de um sólido branco. NaH (60% de dispersão em óleo, 152 mg, 3,80 mmols) foi adicionado a uma solução do sólido branco (720 mg) em DMF (10

mL) sob N₂ e a suspensão resultante foi agitada a 25°C por 30 min. Mel (0,18 mL, 2,9 mmols) foi adicionado a uma suspensão, e a suspensão resultante foi agitada a 25°C por 30 min. A suspensão foi resfriada a 0°C, e H₂O foi adicionada vagorosamente. Hexanos foram adicionados e as fases foram

5 separadas. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. A cromatografia rápida (sílica-gel, hexanos/(1:1 de EtO-Ac/hexanos) 100:0 até 60:40) deu o composto do título (471 mg, 36%) como um sólido branco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,43 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 3,79–3,72 (m, 5H), 2,73 (t,

10 *J* = 5,4 Hz, 2H), 1,88 (s, 6H), 1,53 (s, 9H).

c) carboxilato de 7-(4-(benzilóxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-1,1,9-trimetil-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-*tert*-butila



Fórmula Química: C₃₁H₃₅N₃O₄
 Massa Exata: 513,26
 Peso Molecular: 513,63

Uma suspensão de 4-(benzilóxi)piridin-2(1*H*)-ona (107 mg, 0,532 mmol), carboxilato de 7-bromo-1,1,9-trimetil-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*] in-

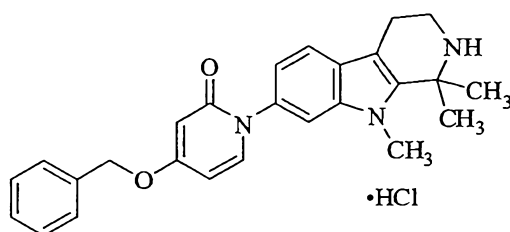
15 dol-2(9*H*)-*tert*-butila (251 mg, 0,639 mmol), CuI (122 mg, 0,639 mmol), 8-hidroxiquinolina (93 mg, 0,639 mmol) e Cs₂CO₃ (190 mg, 0,585 mmol) em DMSO (10 mL) foi degaseificada sob pressão reduzida por 45 min. A suspensão foi colocada sob Ar e aquecida a 135°C com agitação durante a noite. A suspensão foi resfriada, 40:9:1 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH foi adicionado

20 e a suspensão resultante foi agitada a 25°C por 30 min. A suspensão foi passada por um tampão de sílica-gel, e o filtrado foi lavado com salmoura. A solução foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar um sólido amorfo. A cromatografia rápido (sílica-gel, (1:1 de EtOAc/hexanos)/(9:0,9:0,1 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) 100:0 até 1:1) deu o

25 composto do título (74 mg, 27%) como um pó branco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,46–7,35 (m, 4H), 7,33–7,25 (m, 3H), 7,12 (dd, *J* = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 6,09 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,04 (dd, *J* = 7,5, 2,6

Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,77 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 2,77 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 1,89 (s, 6H), 1,54 (s, 9H).

d) cloridrato de 4-(benzilóxi)-1-(1,1,9-trimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona



Fórmula Química: $C_{26}H_{28}ClN_3O_2$
 Massa Exata: 449,19
 Peso Molecular: 449,97

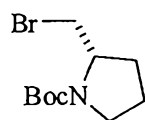
- 5 TFA (1 mL) foi adicionado a uma solução de carboxilato de 7-(4-(benzilóxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-1,1,9-trimetil-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-*terc*-butila (72 mg, 0,14 mmol) em CH_2Cl_2 (10 mL) sob N_2 , e a solução resultante foi agitada a 25°C por 30 min. Solução saturada de $NaHCO_3$ e CH_2Cl_2 foram adicionados à solução e as fases foram separadas. A
- 10 fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida. Purificação por HPLC semipreparativa (Phenomenex Luna C18 (2), 250,0 × 21,20 mm, 10 microns, H_2O com 0,05% de TFA e CH_3CN com 0,05% de TFA) proporcionou 14 mg de cristais claros. HCl 1 M em Et_2O (0,04 ml, 0,04 mmol) foi adicionado a uma solução de dos cristais claros em CH_2Cl_2 (10
- 15 mL) sob N_2 e a solução resultante foi agitada a 25°C por 30 min. A solução foi concentrada sob pressão reduzida para dar o composto do título (15 mg, 24%) como um pó esbranquiçado: mp 296–298; 1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,59 (s, 2H), 7,58–7,51 (m, 3H), 7,49–7,41 (m, 4H), 7,40–7,35 (m, 1H), 7,01 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 6,10 (dd, $J = 7,5, 2,8$ Hz, 1H), 5,97 (d, $J = 2,8$
- 20 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,52–3,48 (m, 2H), 2,99 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,81 (s, 6H); ESI MS m/z 414 $[M + H]^+$.

Exemplo 111

Preparação de dicloreto de (S)-4-(benzilóxi)-1-(9-metil-2-(pirrolidino-2-ilmetil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona

- 25 a) 2-(bromometil)pirrolidino-1-carboxilato de (S)-*terc*-butila

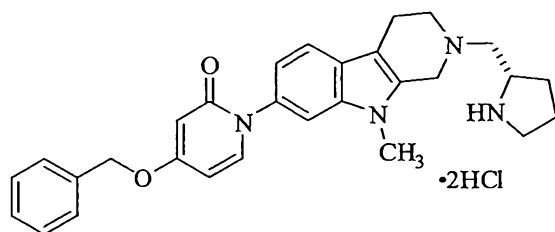
Número de Registro Beilstein 6325435



Fórmula Química: $C_{10}H_{18}BrNO_2$
 Massa Exata: 263,05
 Peso Molecular: 264,16

Este composto foi preparado de acordo com o procedimento de Kawara *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35, 8805–8808.

b) Dicloridrato de (S)-4-(benzilóxi)-1-(9-metil-2-(pirrolidin-2-ilmetil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona



Fórmula Química: $C_{29}H_{34}Cl_2N_4O_2$
 Massa Exata: 540,21
 Peso Molecular: 541,51

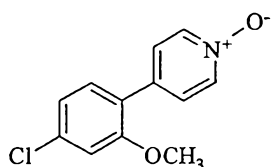
- 5 Uma suspensão de 4-(benzilóxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (250 mg, 0,646 mmol), carboxilato de 2-(bromometil)pirrolidino-1- (S)-*terc*-butila (342 mg, 1,29 mmol) e Cs_2CO_3 (841 mg, 2,58 mmols) em DMSO (10 mL) sob N_2 foi agitada a 25°C por 16 h. A suspensão foi aquecida a 60°C por 1 d. A suspensão foi resfriada, e H_2O
- 10 foi adicionada. A suspensão foi filtrada. O sólido foi lavado com H_2O e seco sob pressão reduzida. A cromatografia rápida (sílica-gel, hexanos/(9:0,9:0,1 de Et₂O/MeOH/ NH_4OH), 100:0 até 0:100) proporcionou 18 mg de um sólido amarelo. TFA (1 mL) foi adicionado a uma solução do sólido amarelo em CH_2Cl_2 (5 mL) sob N_2 e a solução resultante foi agitada a 25°C por 3,5 h.
- 15 Solução saturada de $NaHCO_3$ e CH_2Cl_2 foram adicionados e as fases foram separadas. A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida. A cromatografia rápida (sílica-gel,(1:1 de EtOAc/hexanos)/(9:0,9:0,1 de Et₂O/MeOH/ NH_4OH), 100:0 até 0:100) deu 10 mg de um sólido amarelo. HCl 1 M em Et₂O (0,04 ml, 0,04 mmol) foi adicionado a uma solu-
- 20 ção do sólido amarelo em CH_2Cl_2 (10 mL) sob N_2 , e a solução resultante foi agitada a 25°C por 30 min. A solução foi concentrada sob pressão reduzida para dar o composto do título (10 mg, 3%) como um pó esbranquiçado: mp 160–162 °C; 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,25 (br s, 1H), 7,56 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,54–7,40 (m, 6H), 7,39–7,34 (m, 1H), 7,04–6,93 (m, 1H), 6,11 (dd, J = 7,5, 2,5 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,98–3,45 (m,
- 25

11H), 3,39 (s, 1H), 3,30–3,21 (m, 2H), 2,25–2,10 (m, 1H), 2,05–1,74 (m, 2H), 1,73–1,60 (m, 1H); ESI MS m/z 469 $[M + H]^+$.

Exemplo 112

Preparação de cloridrato de 4-(4-cloro-2-metoxifenil)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-
5 hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona

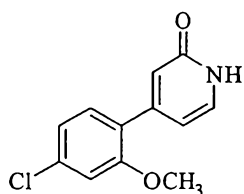
a) 1-Óxido de 4-(4-cloro-2-metoxifenil)piridina



Fórmula Química: $C_{26}H_{28}ClN_3O_2$
Massa Exata: 449,19
Peso Molecular: 449,97

4-Cloropiridino-*N*-óxido (500 mg, 3,85 mmols), ácido 2-metóxi-4-clorofenilborônico (862 mg, 4,63 mmols) e K_2CO_3 (1,59g, 11,55 mmols) foram suspensos em DMSO (5 mL) e $PdCl_2(dppf)$ (314 mg, 0,385 mmol) foi
10 adicionado. A mistura de reação foi posta sob vácuo por 20 min e foi lavada com N_2 . Este processo foi repetido, e a mistura de reação foi aquecida a 120 °C por 3 h. A mistura de reação foi resfriada a 25°C e dividida entre cloreto de metileno e 5% de cloreto de lítio. A fase aquosa foi removida e a fase orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada
15 até a secar sob pressão reduzida. A cromatografia rápida (coluna ISCO de 40g, cloreto de metileno/MeOH 100:0 até 90:10) forneceu o composto do título (673 mg, 74%) como um sólido castanho: 1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (dd, $J = 5,4, 1,8$ Hz, 2H), 7,47 (dd, $J = 5,6, 1,6$ Hz, 2H), 7,26 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J = 8,3, 2,4$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 3,87 (s,
20 3H); ESI MS m/z 235 $[M + H]^+$.

b) 4-(4-cloro-2-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona

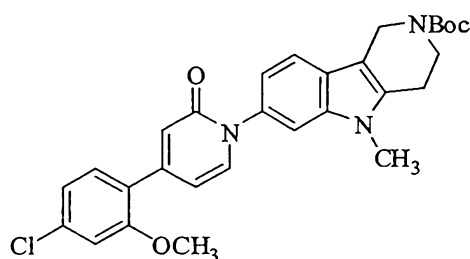


Fórmula Química: $C_{12}H_{10}ClNO_2$
Massa Exata: 235,04
Peso Molecular: 235,67

1-óxido de 4-(4-cloro-2-metoxifenil)piridina (673 mg, 2,86 mmols) e anidrido acético (10 mL) foram aquecidos até o refluxo por 3 h. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e uma solução 1:1 de $H_2O/MeOH$ (20 mL) foi
25 adicionada. A mistura de reação foi aquecida até o refluxo por 1 h, resfriada

a 25°C e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi dissolvido em 2-propanol quente (3 mL), triturado com Et₂O, sonificado por 30 min em seguida colocado no congelador. O sólido foi drenado fornecendo o composto do título (550 mg, 91%) como um sólido castanho: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,54 (s, 1H), 7,35–7,33 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,82 (s, 3H); ESI MS *m/z* 235 [*M* + *H*]⁺.

c) carboxilato de 7-(4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-5-metil-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-*terc*-butila



Fórmula Química: C₂₉H₃₀ClN₃O₄

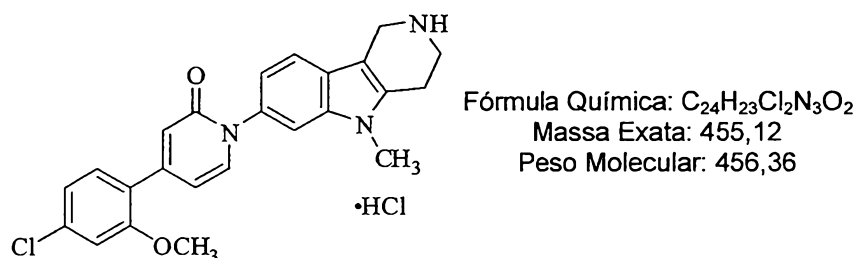
Massa Exata: 519,19

Peso Molecular: 520,02

Uma suspensão de 4-(4-cloro-2-metoxifenil)piridin-2(1*H*)-ona (126 mg, 0,534 mmol), carboxilato de 7-bromo-5-metil-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-*terc*-butila (234 mg, 0,641 mmol), CuI (122 mg, 0,641 mmol), 8-hidroxiquinolina (93 mg, 0,64 mmol) e Cs₂CO₃ (191 mg, 0,587 mmol) em DMSO (5 mL) foi degaseificada sob pressão reduzida por 45 min. A suspensão foi colocada sob Ar e aquecida a 135°C com agitação durante a noite. A suspensão foi resfriada, 40:9:1 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH foi adicionado, e a suspensão resultante foi agitada a 25°C por 10 min. A suspensão foi passada por um *plug* de sílica-gel, e o filtrado foi lavado com salmoura. A solução foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. A cromatografia rápida (sílica-gel, (1:1 de EtOAc/hexanos)/(9:0,9:0,1 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) 100:0 até 0:100) deu o composto do título (123 mg, 44%) como um sólido amarelo: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,42–7,35 (m, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,12–7,02 (m, 2H), 6,99 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,44 (dd, *J* = 7,2, 1,8 Hz, 1H), 4,65 (br s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,90–3,81 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,87–2,79 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

d) Cloridrato de 4-(4-cloro-2-metoxifenil)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-

pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona

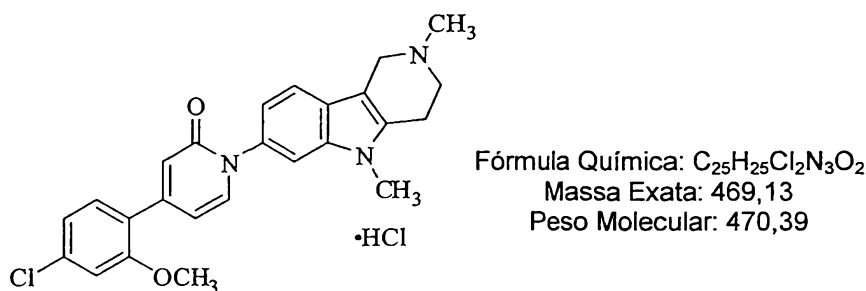


TFA (2 mL) foi adicionado a uma solução de carboxilato de 7-(4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-5-metil-3,4-di-hidro-1*H*-pirido [4,3-*b*]indol-2(5*H*)-*terc*-butila (124 mg, 0,238 mmol) em CH₂Cl₂ (10 mL) sob N₂, e a solução resultante foi agitada a 25°C por 1 h. Solução saturada de NaHCO₃ e CH₂Cl₂ foram adicionados a uma solução, e as fases foram separadas. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. A cromatografia rápida (sílica-gel, (1:1 de EtOAc/hexanos)/(9:0,9:0,1 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) 100:0 até 0:100) deu 70 mg de um sólido esbranquiçado. HCl 1 M em Et₂O (0,03 ml, 0,03 mmol) foi adicionado a uma solução do sólido esbranquiçado (10 mg) em CH₂Cl₂ (10 mL) sob N₂ e a solução resultante foi agitada a 25°C por 30 min. A solução foi concentrada sob pressão reduzida para dar o composto do título (9 mg, 26%) como um pó esbranquiçado: mp 290–292 °C; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,17 (br s, 2H), 7,65 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J* = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,47 (dd, *J* = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 4,37 (br s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,57–3,52 (m, 2H), 3,10 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H); ESI MS *m/z* 420 [M + H]⁺.

Exemplo 113

Preparação de cloridrato de 4-(4-cloro-2-metoxifenil)-1-(2,5-dimetil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona

a) Cloridrato de 4-(4-cloro-2-metoxifenil)-1-(2,5-dimetil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona

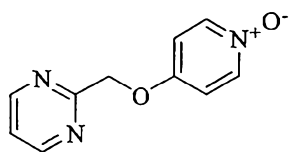


TFA (2 mL) foi adicionado a uma solução de carboxilato de 7-(4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metil-3,4-di-hidro-1H-pirido [4,3-*b*]indol-2(5H)-*terc*-butila (124 mg, 0,238 mmol) em CH_2Cl_2 (10 mL) sob N_2 , e a solução resultante foi agitada a 25°C por 1 h. Solução saturada de NaHCO₃ e CH_2Cl_2 foram adicionados a uma solução, e as fases foram separadas. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. A cromatografia rápida (sílica-gel, (1:1 de EtOAc/hexanos)/ (9:0,9:0,1 de CH_2Cl_2 /MeOH/NH₄OH), 100:0 até 0:100) deu 70 mg de um sólido esbranquiçado. Formaldeído (37% em H₂O, 0,02 mL, 0,2 mmol) foi adicionado a uma solução do sólido esbranquiçado (43 mg) em 1:1 de MeOH/ CH_2Cl_2 (5 mL) e a solução resultante foi agitada a 25°C por 45 min. NaBH(OAc)₃ (43 mg, 0,20 mmol) foi adicionado a uma solução, e a suspensão resultante foi agitada a 25°C por 30 min. A suspensão foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi diluído com CH_2Cl_2 e solução saturada de NaHCO₃. As fases foram separadas. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. Purificação por HPLC semipreparativa (Phenomenex Luna C18 (2), 250,0 × 21,20 mm, 10 microns, H₂O com 0,05% de TFA e CH₃CN com 0,05% de TFA) proporcionou 13 mg de um sólido esbranquiçado. HCl 1 M em Et₂O (0,03 mL, 0,03 mmol) foi adicionado a uma solução do sólido esbranquiçado em CH_2Cl_2 (10 mL) sob N_2 e a solução resultante foi agitada a 25°C por 30 min. A solução foi concentrada sob pressão reduzida para dar o composto do título (14 mg, 17%) como um pó esbranquiçado: mp 270–272 °C; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,15 (br s, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J* = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,47 (dd, *J* = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 4,67 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 4,33 (dd, *J* = 14,3, 6,0 Hz,

1H), 3,87 (s, 3H), 3,86–3,79 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,55–3,47 (m, 1H), 3,24–3,15 (m, 2H), 3,01 (s, 3H); ESI MS m/z 434 $[M + H]^+$.

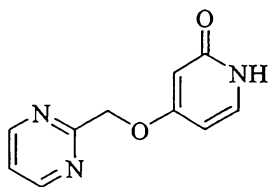
Exemplo 114

- Preparação de dicloreto de 1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b] indol-7-il)-4-(pirimidin-2-ilmetóxi)piridin-2(1H)-ona
- 5 a) 1-óxido de 4-(pirimidin-2-ilmetóxi)piridina



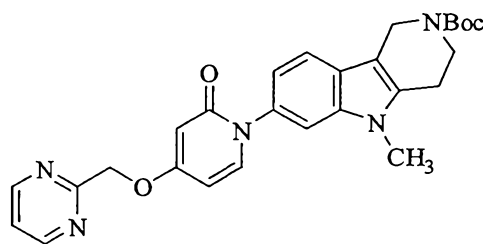
Fórmula Química: $C_{10}H_9N_3O_2$
 Massa Exata: 203,07
 Peso Molecular: 203,20

- Seguindo o procedimento do Exemplo 137 (etapa a), mas substituindo imidazo[1,2-a]piridino-2-ilmetanol por pirimidin-2-ilmetanol (3,0g, 27 mmols), o composto do título (0,95 g, 17%) foi preparado como um sólido laranja: 1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,81 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 8,23–8,21 (m, 2H), 7,45 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,24–7,21 (m, 2H), 5,46 (s, 2H).
- 10 b) 4-(pirimidin-2-ilmetóxi)piridin 2(1H)-ona



Fórmula Química: $C_{10}H_9N_3O_2$
 Massa Exata: 203,07
 Peso Molecular: 203,20

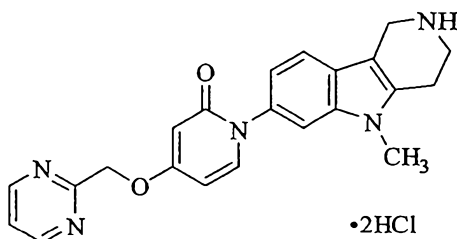
- Seguindo o procedimento do Exemplo 137 (etapa b), mas substituindo 1-óxido de 4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetóxi)piridina por 1-óxido de 4-(pirimidin-2-ilmetóxi)piridina (0,95g, 4,6 mmols), o composto do título (0,55 g, 58%) foi preparado como um sólido marrom escuro: 1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,09 (br s, 1H), 8,84 (d, $J = 4,5$ Hz, 2H), 7,48 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,25–7,23 (m, 1H), 5,92 (dd, $J = 7,0, 2,5$ Hz, 1H), 5,66 (d, $J = 8,0, 2,5$ Hz, 1H), 5,23 (s, 2H).
- 15 c) carboxilato de 5-metil-7-(2-oxo-4-(pirimidin-2-ilmetóxi)piridin-1(2H)-il)-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-terc-butila
- 20



Fórmula Química: $C_{27}H_{29}N_5O_4$
 Massa Exata: 487,22
 Peso Molecular: 487,55

Uma suspensão de 4-(pirimidin-2-ilmetóxi)piridin-2(1H)-ona (242 mg, 1,19 mmol), carboxilato de 7-bromo-5-metil-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-*tert*-butila (522 mg, 1,43 mmol), CuI (272 mg, 1,43 mmol), 8-hidroxiquinolina (35 mg, 0,24 mmol) e Cs_2CO_3 (426 mg, 1,31 mmol) em DM-SO (10 mL) foi degaseificada sob pressão reduzida por 45 min. A suspensão foi colocada sob Ar e aquecida a 135°C com agitação durante a noite. A suspensão foi resfriada, 40:9:1 de CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_4OH (50 mL) foi adicionado, e a suspensão resultante foi agitada a 25°C por 1 h. A suspensão foi passada por um tampão de sílica-gel, e o filtrado foi lavado com salmoura. A solução foi seca sobre Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida. A cromatografia rápida (sílica-gel, (1:1 de EtOAc/hexanos)/(4:0,9:0,1 de CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_4OH), 100:0 até 0:100) deu o composto do título (256 mg, 44%) como um sólido amarelo: 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,81 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,31–7,27 (m, 3H), 7,01 (br d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,17 (dd, J = 7,5, 2,8 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,64 (br s, 2H), 3,88–3,79 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,84–2,78 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

d) Dicloridrato de 1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(pirimidin-2-ilmetóxi)piridin-2(1H)-ona



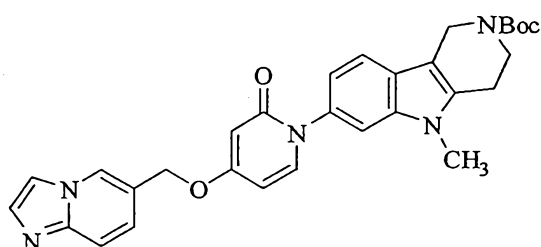
Fórmula Química: $C_{22}H_{23}Cl_2N_5O_2$
 Massa Exata: 459,12
 Peso Molecular: 460,36

TFA (2 mL) foi adicionado a uma solução de carboxilato de 5-metil-7-(2-oxo-4-(pirimidin-2-ilmetóxi)piridin-1(2H)-il)-3,4-di-hidro-1H-pirido [4,3-b]indol-2(5H)-*tert*-butila (256 mg, 0,525 mmol) em CH_2Cl_2 (10 mL) sob N_2 , e a solução resultante foi agitada a 25°C por 1 h. Solução saturada de

NaHCO₃ e CH₂Cl₂ foram adicionados a uma solução, e as fases foram separadas. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. A cromatografia rápida (sílica-gel, (1:1 de EtOAc/hexanos)/(4:0,9:0,1 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH), 100:0 até 0:100) deu 35 mg de uma espuma amarela. HCl 1 M em Et₂O (0,08 ml, 0,08 mmol) foi adicionado a uma solução da espuma amarela (16 mg) em CH₂Cl₂ (10 mL) sob N₂, e a solução resultante foi agitada a 25°C por 30 min. A solução foi concentrada sob pressão reduzida para dar o composto do título (16 mg, 14%) como um pó esbranquiçado: mp 234–236 °C; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,10 (br s, 2H), 8,88 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 7,58–7,52 (m, 4H), 6,99 (dd, *J* = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 6,14 (dd, *J* = 7,5, 2,5 Hz, 1H), 5,86 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,36 (br s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,57–3,52 (m, 2H), 3,11–3,05 (m, 2H); ESI MS *m/z* 388 [M + H]⁺.

Exemplo 115

- 15 Preparação de dicloridrato de 4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilmetóxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona
a) carboxilato de 7-(4-(Imidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilmetóxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-5-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-*terc*-butila

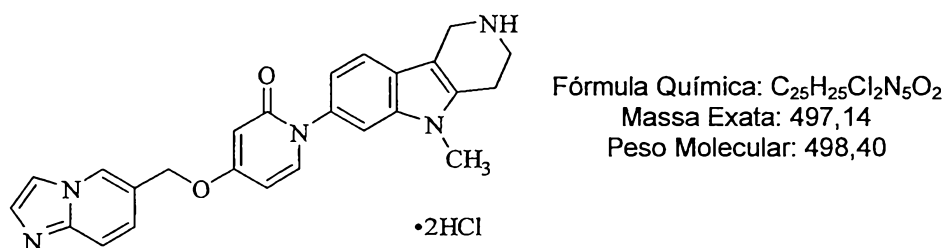


Fórmula Química: C₃₀H₃₁N₅O₄
Massa Exata: 525,24
Peso Molecular: 525,60

- Uma suspensão de 4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilmetóxi)piridin-2(1*H*)-ona (270 mg, 1,12 mmol), carboxilato de 7-bromo-5-metil-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-*terc*-butila (493 mg, 1,35 mmol), CuI (257 mg, 1,35 mmol), 8-hidroxiquinolina (98 mg, 0,67 mmol) e Cs₂CO₃ (401 mg, 1,23 mmol) em DMSO (10 mL) foi degaseificada sob pressão reduzida por 45 min. A suspensão foi colocada sob Ar e aquecida a 135°C com agitação por 4,5 h. A suspensão foi resfriada, 40:9:1 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH (50 mL) foi adicionado, e a suspensão resultante foi agitada a 25°C por 30 min. A suspensão foi passada por um tampão de sílica-gel, e o filtrado foi lavado com

salmoura. A solução foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. A cromatografia rápida (sílica-gel, (1:1 de EtOAc/hexanos)/(4:0,9:0,1 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH), 100:0 até 0:100) deu o composto do título (167 mg, 28%) como um sólido amarelo: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,34–8,25 (m, 1H), 7,79–7,61 (m, 3H), 7,58–7,50 (m, 1H), 7,40–7,25 (m, 3H), 7,07–6,69 (m, 1H), 6,17–6,10 (m, 1H), 6,09–6,02 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,65 (br s, 2H), 3,92–3,80 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,89–2,80 (m, 2H), 1,52 (s, 9H); ESI MS *m/z* 526 [M + H]⁺.

b) Dicloridrato de 4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilmetóxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-
10 hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona



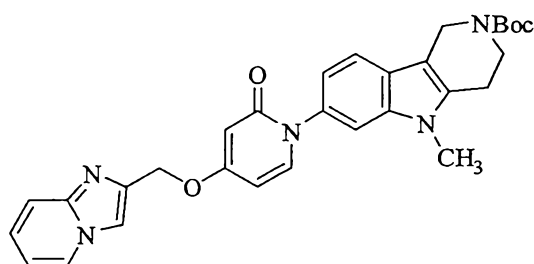
TFA (2 mL) foi adicionado a uma solução de carboxilato de 7-(4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilmetóxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-5-metil-3,4-di-hidro-
 1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-*terc*-butila (167 mg, 0,317 mmol) em CH₂Cl₂ (10 mL) sob N₂, e a solução resultante foi agitada a 25°C por 1 h. Solução saturada de NaHCO₃ e CH₂Cl₂ foram adicionados a uma solução, e as fases foram separadas. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. A cromatografia rápida (sílica-gel, (1:1 de EtOAc/hexanos)/(4:0,9:0,1 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH), 100:0 até 0:100) deu 51 mg de um sólido amarelo. Purificação por HPLC semipreparativa (Phenomenex Luna C18 (2), 250,0 × 21,20 mm, 10 microns, H₂O com 0,05% de TFA e CH₃CN com 0,05% de TFA) proporcionou 7 mg de um sólido branco. HCl 1 M em Et₂O (0,03 mL, 0,03 mmol) foi adicionado a uma solução do sólido branco (7 mg) em CH₂Cl₂ (10 mL) sob N₂, e a solução resultante foi agitada a 25°C por 30 min. A solução foi concentrada sob pressão reduzida para dar o composto do título (8 mg, 5%) como um pó branco: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,28 (br s, 2H), 9,06 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,05–7,94 (m, 2H), 7,62 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H),

6,99 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 6,13 (dd, $J = 7,5, 2,5$ Hz, 1H), 6,09 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,35 (br s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,56–3,50 (m, 2H), 3,12–3,05 (m, 2H); ESI MS m/z 426 $[M + H]^+$.

Exemplo 116

5 Preparação de dicloridrato de 4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilmetóxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona

a) carboxilato de 7-(4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilmetóxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-5-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-*terc*-butila

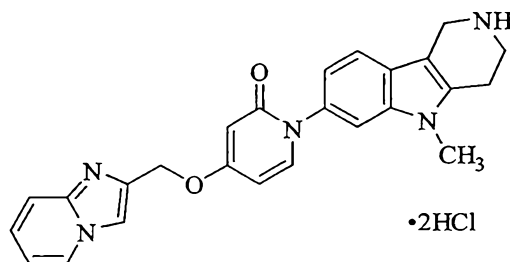


Fórmula Química: $C_{30}H_{31}N_5O_4$
 Massa Exata: 525,24
 Peso Molecular: 525,60

Uma suspensão de 4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilmetóxi)piridin-2(1*H*)-ona (231 mg, 0,960 mmol), carboxilato de 7-bromo-5-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-*terc*-butila (421 mg, 1,15 mmol), CuI (219 mg, 1,15 mmol), 8-hidroxiquinolina (84 mg, 0,576 mmol) e Cs_2CO_3 (345 mg, 1,06 mmol) em DMSO (10 mL) foi degaseificada sob pressão reduzida por 45 min. A suspensão foi colocada sob Ar e aquecida a 135°C com agitação durante a noite. A suspensão foi resfriada, 40:9:1 de CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_4OH (50 mL) foi adicionado, e a suspensão resultante foi agitada a 25°C por 30 min. A suspensão foi passada por um tampão de sílica-gel, e o filtrado foi lavado com salmoura e 10% de solução de $CuSO_4$. A solução foi seca sobre Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida. A cromatografia rápida (sílica-gel, (1:1 de EtOAc/hexanos)/(4:0,9:0,1 de CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_4OH), 100:0 até 0:100) deu o composto do título (132 mg, 26%) como um sólido amarelo: 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,70 (br s, 1H), 7,62 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,33–7,18 (m, 3H), 7,02 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,82 (dd, $J = 6,9, 6,9$ Hz, 1H), 6,17 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,08 (dd, $J = 7,5, 2,1$ Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,84 (br s, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,84–2,79 (m, 2H), 1,72–1,60 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

b) Dicloridrato de 4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilmetóxi)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-

hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona



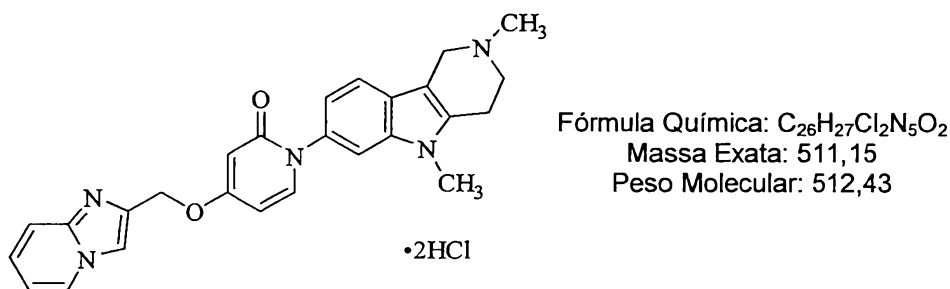
Fórmula Química: C₂₅H₂₅Cl₂N₅O₂
 Massa Exata: 497,14
 Peso Molecular: 498,40

TFA (1 mL) foi adicionado a uma solução de carboxilato de 7-(4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilmetóxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-5-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-*terc*-butila (132 mg, 0,251 mmol) em CH₂Cl₂ (10 mL) sob N₂, e a solução resultante foi agitada a 25°C por 1 h. Solução saturada de NaHCO₃ e CH₂Cl₂ foram adicionados a uma solução, e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ e concentradas sob pressão reduzida. A cromatografia rápida (sílica-gel, (1:1 de EtOAc/hexanos)/(4:0,9:0,1 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH), 100:0 até 0:100) deu 42 mg de um sólido esbranquiçado. HCl 1 M em Et₂O (0,07 mL, 0,07 mmol) foi adicionado a uma solução do sólido esbranquiçado (15 mg) em CH₂Cl₂ (10 mL) sob N₂, e a solução resultante foi agitada a 25°C por 30 min. A solução foi concentrada sob pressão reduzida para dar o composto do título (15 mg, 34%) como um pó branco: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,30 (br s, 2H), 8,84 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,89–7,70 (m, 2H), 7,64–7,53 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,37–7,29 (m, 1H), 7,03–6,97 (m, 1H), 6,20–6,09 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 4,35 (br s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,58–3,50 (m, 2H), 3,13–3,07 (m, 2H); ESI MS *m/z* 426 [M + H]⁺.

Exemplo 117

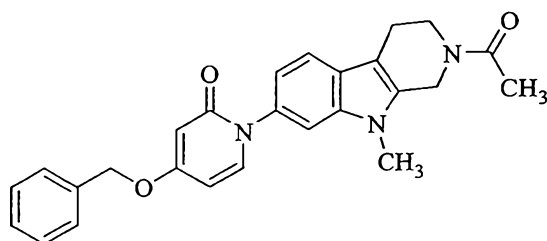
20 Preparação de dicloridrato de 1-(2,5-dimetil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilmetóxi)piridin-2(1*H*)-ona

a) Dicloridrato de 1-(2,5-dimetil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilmetóxi)piridin-2(1*H*)-ona



TFA (1 mL) foi adicionado a uma solução de carboxilato de 7-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetóxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-*terc*-butila (132 mg, 0,251 mmol) em CH_2Cl_2 (10 mL) sob N_2 , e a solução resultante foi agitada a 25°C por 1 h. Solução saturada de $NaHCO_3$ e CH_2Cl_2 foram adicionados a uma solução, e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 e concentradas sob pressão reduzida. A cromatografia rápida (sílica-gel, (1:1 de EtOAc/hexanos)/(4:0,9:0,1 de CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_4OH), 100:0 até 0:100) deu 42 mg de um sólido esbranquiçado.

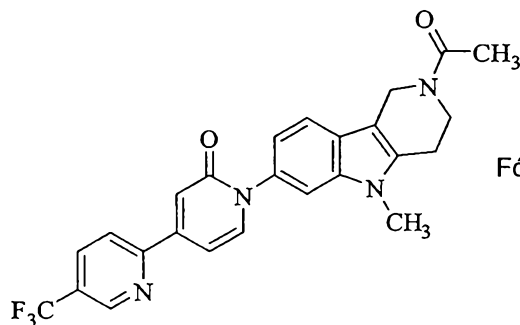
Formaldeído (37% em H_2O , 0,01 mL, 0,12 mmol) foi adicionado a uma solução do sólido esbranquiçado (27 mg) em 1:1 de MeOH/ CH_2Cl_2 (5 mL), e a solução resultante foi agitada a 25°C por 45 min. $NaBH(OAc)_3$ (27 mg, 0,13 mmol) foi adicionado a uma solução, e a suspensão resultante foi agitada a 25°C por 30 min. A suspensão foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi diluído com CH_2Cl_2 e solução saturada de $NaHCO_3$. As fases foram separadas. A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar 25 mg de um óleo viscoso. 1 M HCl em Et_2O (0,11 mL, 0,11 mmol) foi adicionado a uma solução do sólido esbranquiçado em CH_2Cl_2 (10 mL) sob N_2 , e a solução resultante foi agitada a 25°C por 30 min. A solução foi concentrada sob pressão reduzida para dar o composto do título (25 mg, 30%) como um pó esbranquiçado: 1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) 10,79 (br s, 1H), 8,87 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,90–7,78 (m, 2H), 7,61 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,53–7,49 (m, 2H), 7,42–7,35 (m, 1H), 7,00 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 6,15 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,12 (dd, $J = 7,5, 2,5$ Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,62 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 4,29 (dd, $J = 14,0, 7,5$ Hz, 1H), 3,80–3,75 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,55–3,46 (m, 1H), 3,23–3,16 (m, 2H), 2,97 (s, 3H); ESI MS m/z 440 $[M + H]^+$.

Exemplo 118Preparação de 1-(2-acetil-9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-4-(benzilóxi)piridin-2(1H)-onaFórmula Química: $C_{26}H_{25}N_3O_3$

Massa Exata: 527,19

Peso Molecular: 427,50

AcCl (0,023 mL, 0,32 mmol) foi adicionado a uma solução de dicloreto de 4-(benzilóxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (100 mg, 0,216 mmol), DMAP (5 mg, 0,04 mmol) e Et_3N (0,09 mL, 0,6 mmol) em CH_2Cl_2 (20 mL) sob N_2 , e a solução resultante foi agitada a 25°C por 4 h. H_2O foi adicionada à solução, e as fases foram separadas. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NH_4Cl , seca sobre Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida. A cromatografia rápida (sílica-gel, (1:1 de EtOAc/hexanos)/(9:0,9:0,1 de $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$), 100:0 até 0:100) proporcionou o composto do título (61 mg, 66%) como uma mistura de rotâmeros como um pó branco: mp 80–82°C; 1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,56 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,52–7,35 (m, 7H), 6,94 (dd, $J = 8,0$, 1,5 Hz, 1H), 6,12–6,08 (m, 1H), 5,97 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,77–4,72 (m, 2H), 3,82–3,72 (m, 2H), 3,69–3,65 (m, 3H), 3,82–2,78 (m, 1,3H), 2,71–2,68 (m, 0,7H), 2,16 (s, 3H); ESI MS m/z 428 $[M + H]^+$.

Exemplo 119Preparação de 1-(2-acetil-5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)piridin-2(1H)-onaFórmula Química: $C_{25}H_{21}F_3N_4O_2$

Massa Exata: 466,16

Peso Molecular: 466,46

AcCl (0,03 mL, 0,4 mmol) foi adicionado a uma solução de 1-(5-

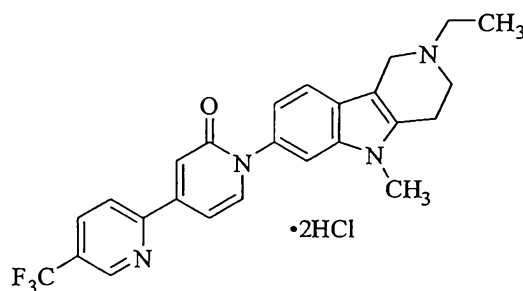
metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)piridin-2(1*H*)-ona (125 mg, 0,294 mmol), DMAP (7 mg, 0,06 mmol) e Et₃N (0,08 mL, 0,6 mmol) em CH₂Cl₂ (10 mL) sob N₂, e a solução resultante foi agitada a 25°C por 17 h. H₂O foi adicionada à solução, e as fases foram se-

5 paradas. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NH₄Cl, seca sobre Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. A cromatografia rápida (sílica-gel, (1:1 de EtOAc/hexanos)/(9:0,9:0,1 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH), 100:0 até 0:100) proporcionou o composto do título (116 mg, 84%) como uma mistura de rotâmeros como um pó branco: mp 232–236 °C; ¹H RMN

10 (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,15 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,59–7,54 (m, 2H), 7,28 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,08–7,03 (m, 2H), 4,70 (s, 0,8H), 4,68 (s, 1,2H), 3,88 (t, *J* = 5,5 Hz, 0,8H), 3,83 (t, *J* = 5,5 Hz, 1,2 H), 3,67 (s, 3H), 2,97–2,91 (m, 1,2H), 2,86–2,81 (m, 0,8H), 2,15 (s, 1,8H), 2,13 (s, 1,2H); ESI MS *m/z* 467 [M + H]⁺.

15 Exemplo 120

Preparação de dicloridrato de 1-(2-etil-5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)piridin-2(1*H*)-ona



Fórmula Química: C₂₅H₂₅Cl₂F₃ N₄O
 Massa Exata: 524,14
 Peso Molecular: 525,39

Borano de 2-picolina (63 mg, 0,59 mmol) foi adicionado a uma suspensão de dicloreto de 1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-

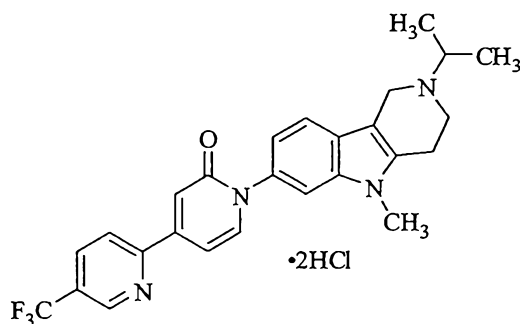
20 7-il)-4-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)piridin-2(1*H*)-ona (98 mg, 0,20 mmol) e acetilaldeído (0,03 mL, 1 mmol) em 9:1 de CH₂Cl₂/AcOH (10 mL) sob N₂, e a solução resultante foi agitada sob N₂ por 4 h. Acetilaldeído(0,03 mL, 1 mmol) foi adicionado a uma solução sob N₂ e a solução resultante foi agitada a 25°C por 15 min. A solução foi neutralizada com solução saturada de NaH-

25 CO₃, e as fases foram separadas. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. A cromatografia rápida (sílica-gel, (1:1 de

EtOAc/hexanos)/(9:0,9:0,1 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH), 100:0 até 0:100) proporcionou 67 mg de um pó amarelo. HCl 2 N em Et₂O (0,15 mL, 0,330 mmol) foi adicionado a uma solução do pó amarelo em 1:1 de MeOH/CH₂Cl₂ (10 mL) sob N₂, e a solução resultante foi agitada a 25°C por 15 min. Et₂O foi adicionado a uma solução, e a suspensão resultante foi filtrada sob N₂ para proporcionar o composto do título (78 mg, 75%) como um pó amarelo: mp 300–302°C; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,16 (br s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,42–8,35 (m, 2H), 7,85 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 4,70 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 4,32 (dd, *J* = 14,5, 8,0 Hz, 1H), 3,91–3,83 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,52–3,43 (m, 1H), 3,41–3,30 (m, 2H), 3,24–3,16 (m, 2H), 1,38 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); ESI MS *m/z* 453 [M + H]⁺.

Exemplo 121

Preparação de dicloridrato de 1-(2-isopropil-5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)piridin-2(1H)-ona



Fórmula Química: C₂₆H₂₇Cl₂F₃N₄O
 Massa Exata: 449,19
 Peso Molecular: 449,97

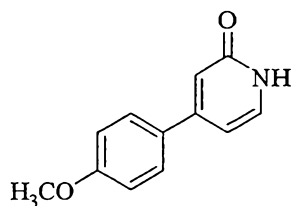
Borano de 2-picolina (87 mg, 0,81 mmol) foi adicionado a uma suspensão de dicloreto de 1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)piridin-2(1H)-ona (134 mg, 0,27 mmol) e acetona (0,10 mL, 1,4 mmol) em 9:1 de CH₂Cl₂/AcOH (10 mL) sob N₂, e a solução resultante foi agitada por 24 h. Acetona (1 mL) foi adicionada a uma solução e a solução resultante foi agitada a 25°C por 24 h. Acetona (1 mL) e borano de 2-picolina (87 mg, 0,81 mmol) foram adicionados à solução, e a solução resultante foi agitada até o refluxo por 24 h. A solução foi resfriada, H₂O foi adicionada, e a mistura de reação foi neutralizada com solução saturada de NaHCO₃. As fases foram separadas, e a fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. A cromatografia flash (síli-

ca-gel, (1:1 de EtOAc/hexanos)/(9:0,9:0,1 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH), 100:0 até 0:100) proporcionou 88 mg de um pó amarelo. HCl 2 N em Et₂O (0,15 mL, 0,330 mmol) foi adicionado a uma solução do pó amarelo em 1:1 MeOH/CH₂Cl₂ (10 mL) sob N₂, e a solução resultante foi agitada a 25°C por 30 min. Et₂O foi adicionado a uma solução, e o sólido resultante foi coletado por filtração sob N₂. O sólido foi lavado com Et₂O para proporcionar o composto do título (25 mg, 17%) como um pó amarelo: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,80 (br s, 1H), 9,15 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,42–8,35 (m, 2H), 7,85 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 4,48–4,40 (m, 1H), 3,90–3,82 (m, 1H), 3,78–3,70 (m, 4H), 3,51–3,42 (m, 1H), 3,38–3,15 (m, 2H), 1,45–1,36 (m, 6H); ESI MS *m/z* 467 [M + H]⁺.

Exemplo 122

15 Preparação de cloridrato de 4-(4-metoxifenil)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona

a) 4-(4-metoxifenil)piridin-2(1*H*)-ona

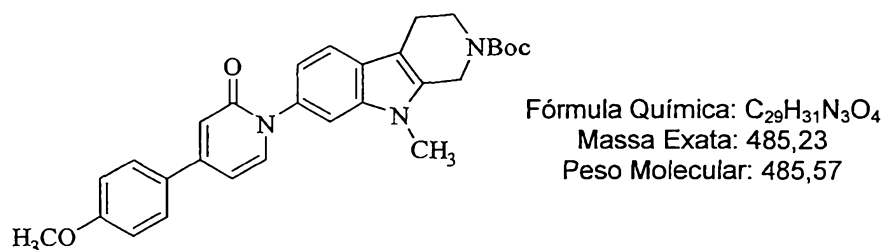


Fórmula Química: C₁₂H₁₁NO₂
 Massa Exata: 201,08
 Peso Molecular: 201,32

Uma suspensão de 4-bromo-2-metoxipiridina (1,22g, 6,49 mmols), ácido 4-metoxifenil borônico (1,97g, 13,0 mmols), PdCl₂(dppf) (530 mg, 0,649 mmol) e K₂CO₃ (1,79 g, 13,0 mmol) em DMSO (10 mL) foi degaseificada sob pressão reduzida por 45 min. A suspensão foi colocada sob Ar e agitada a 95°C por 2 h. A suspensão foi resfriada, H₂O foi adicionada, e a suspensão foi filtrada para proporcionar um sólido de cor clara. A cromatografia rápida(sílica-gel, hexanos/(1:1 de EtOAc/hexanos), 100:0 até 0:100) proporcionou 1,10g de um pó branco. O pó branco foi diluído com solução de HCl concentrado (50 mL) e agitado até o refluxo por 12 h. A reação foi resfriada e concentrada sob pressão reduzida. A cromatografia rápida (sílica-gel, (1:1 de EtOAc/hexanos)/(9:0,9:0,1 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH), 100:0 até

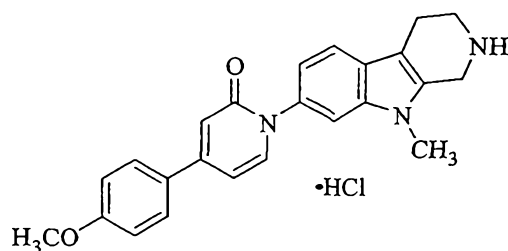
0:100) proporcionou o composto do título (313 mg, 24%) como um pó branco: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,47 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,51 (br s, 1H), 6,47 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H).

- 5 b) carboxilato de 7-(4-(4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-9-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-*terc*-butila



Uma suspensão de 4-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona (103 mg, 0,510 mmol), carboxilato de 7-bromo-9-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b] indol-2(9H)-*terc*-butila (223 mg, 0,612 mmol), CuI (116 mg, 0,612 mmol), 8-hidroxiquinolina (15 mg, 0,10 mmol) e Cs_2CO_3 (183 mg, 0,561 mmol) em DMSO (10 mL) foi degaseificada sob pressão reduzida por 45 min. A suspensão foi colocada sob Ar e agitada a 135°C durante a noite. A suspensão foi resfriada, 9:0,9:0,1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ foi adicionado, e a suspensão resultante foi agitada a 25°C por 30 min. A suspensão foi passada por um tampão de sílica-gel, e o filtrado foi lavado com salmoura. A solução resultante foi seca sobre Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida. A cromatografia rápida (sílica-gel, (1:1 de EtOAc/hexanos)/(9:0,9:0,1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$), 100:0 até 0:100) proporcionou o composto do título (98 mg, 40%) como um pó amarelo: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,64–7,53 (m, 3H), 7,46 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,36 (br s, 1H), 7,08 (dd, $J = 8,1, 1,5$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,87 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,51 (dd, $J = 7,2, 1,8$ Hz, 1H), 4,68–4,60 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,82–3,73 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,85–2,78 (m, 2H), 1,52 (s, 9H).

- 25 c) cloridreto de 4-(4-metoxifenil)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona

Fórmula Química: $C_{24}H_{24}ClN_3O_2$

Massa Exata: 421,16

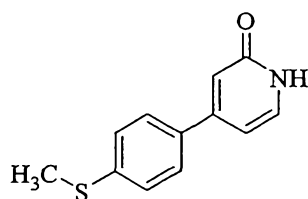
Peso Molecular: 421,92

TFA (1 ml) foi adicionado a uma solução de carboxilato de 7-(4-(4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-9-metil-3,4-di-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-terc-butila (98 mg, 0,20 mmol) em CH_2Cl_2 (10 mL) sob N_2 e a solução resultante foi agitada por 2,5 h a 25°C. Solução saturada de $NaHCO_3$ foi adicionada, e as fases foram separadas. A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida. A cromatografia rápida (sílica-gel, (1:1 de EtOAc/hexanos)/(9:0,9:0,1 de CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_4OH), 100:0 até 0:100) proporcionou 49 mg de um pó branco. HCl 1 N em Et_2O (0,07 mL, 0,07 mmol) foi adicionado a uma solução do pó branco em CH_2Cl_2 (10 mL) sob N_2 , e a solução resultante foi agitada a 25°C por 1 h. A solução foi concentrada sob pressão reduzida para dar o composto do título (47 mg, 55%) como um pó amarelo: mp 306–308°C; 1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,43 (br s, 2H), 7,76 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,61–7,58 (m, 2H), 7,11–7,05 (m, 3H), 6,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 4,51–4,45 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,48–3,42 (m, 2H), 2,99 (t, J = 6,0 Hz, 2H); ESI MS m/z 386 $[M + H]^+$.

Exemplo 123

Preparação de cloridrato de 1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(4-(metiltio)fenil)piridin-2(1H)-ona

a) 4-(4-(metiltio)fenil)piridin-2(1H)-ona

Fórmula Química: $C_{12}H_{11}NOS$

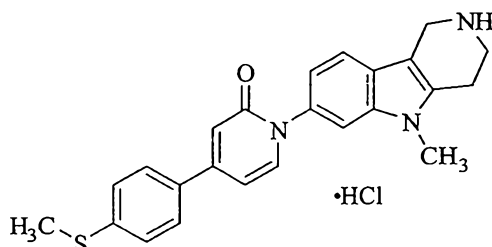
Massa Exata: 217,06

Peso Molecular: 217,29

Uma suspensão de 4-bromo-2-metoxipiridina (1,225g, 6,511 mmols), ácido 4-metiltiofenil borônico (2,188g, 13,02 mmols), $PdCl_2(dppf)$ (531 mg, 0,651 mmol) e K_2CO_3 (1,797g, 13,02 mmols) em DMSO (10 mL) foi degaseificada sob pressão reduzida por 25 min. A suspensão foi colocada

sob N₂ e agitada a 95°C por 16 h. A suspensão foi resfriada, H₂O foi adicionada, e a suspensão foi filtrada para proporcionar um sólido de cor clara. A cromatografia flash (sílica-gel, hexanos/(1:1 de EtOAc/hexanos), 100:0 até 0:100) proporcionou 1,10g de um pó branco. O pó branco foi diluído com
 5 solução de HCl concentrado (50 mL) e agitada até o refluxo por 24 h. A reação foi resfriada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi neutralizado com solução saturada de NaHCO₃, e o sólido foi coletado por filtração. O sólido foi lavado com H₂O para proporcionar o composto do título (1,103g, 71%) como um sólido castanho: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,57 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,50 (dd, *J* = 6,9, 1,7 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H).
 10

b) Cloridrato de 1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)-4-(4-(metiltio)fenil)piridino-2(1*H*)-ona



Fórmula Química: C₂₄H₂₄ClN₃OS
 Massa Exata: 437,13
 Peso Molecular: 437,98

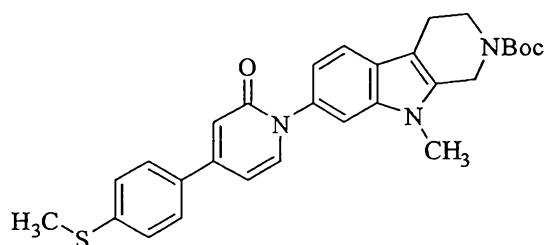
Uma suspensão de 4-(4-(metiltio)fenil)piridino-2(1*H*)-ona (134
 15 mg, 0,615 mmol), carboxilato de 7-bromo-5-metil-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-*terc*-butila (247 mg, 0,676 mmol), CuI (140 mg, 0,738 mmol), 8-hidroxiquinolina (18 mg, 0,12 mmol) e Cs₂CO₃ (220 mg, 0,676 mmol) em DMSO (10 mL) foi degaseificada sob pressão reduzida por 45 min. A suspensão foi colocada sob N₂ e agitada a 135°C durante a noite. A suspensão
 20 foi resfriada, 9:0,9:0,1 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH foi adicionado, e a suspensão resultante foi agitada a 25°C por 30 min. A suspensão foi passada por um tampão de sílica-gel, e o filtrado foi lavado com salmoura. A solução resultante foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. A cromatografia rápida (sílica-gel, (1:1 de EtOAc/hexanos)/(9:0,9:0,1 de
 25 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH), 100:0 até 0:100) proporcionou 179 mg de um pó amarelo. HCl 2 N em Et₂O (300 mL) foi adicionado a uma solução do pó amarelo em 1:1 de CH₂Cl₂/MeOH (8 mL) sob N₂, e a suspensão resultante foi

agitada a 25°C por 17 h. A suspensão foi filtrada e o sólido foi lavado com CH₂Cl₂ e 99:1 de CH₂Cl₂/MeOH para proporcionar o composto do título (41 mg, 15%) como um sólido esbranquiçado: mp 306–310°C; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,27 (br s, 2H), 7,77–7,71 (m, 3H), 7,61–7,58 (m, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,09 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,69 (dd, *J* = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 4,36 (br s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,56–3,51 (m, 2H), 3,10 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H); ESI MS *m/z* 402 [M + H]⁺.

Exemplo 124

Preparação de cloridrato de 1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)-4-(4-(metiltio)fenil)piridino-2(1*H*)-ona

a) carboxilato de 9-metil-7-(4-(4-(metiltio)fenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-*tert*-butila

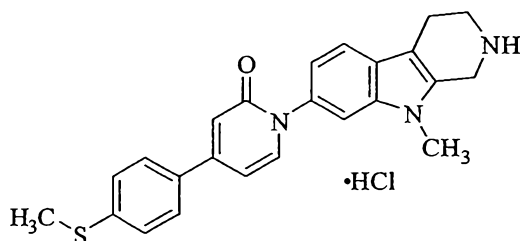


Fórmula Química: C₂₉H₃₁N₃O₃S
 Massa Exata: 501,21
 Peso Molecular: 501,64

Uma suspensão de 4-(4-(metiltio)fenil)piridino-2(1*H*)-ona (110 mg, 0,505 mmol), carboxilato de 7-bromo-9-metil-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-*tert*-butila (203 mg, 0,555 mmol), CuI (115 mg, 0,606 mmol), 8-hidroxiquinolina (15 mg, 0,10 mmol) e Cs₂CO₃ (181 mg, 0,555 mmol) em DMSO (10 mL) foi degaseificada sob pressão reduzida por 45 min. A suspensão foi colocada sob N₂ e agitada a 135°C durante a noite. A suspensão foi resfriada, 9:0,9:0,1 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH foi adicionado, e a suspensão resultante foi agitada a 25°C por 30 min. A suspensão foi passada por um tampão de sílica-gel, e o filtrado foi lavado com salmoura. A solução resultante foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. A cromatografia rápida (sílica-gel, (1:1 de EtOAc/hexanos)/(9:0,9:0,1 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH), 100:0 até 0:100) proporcionou o composto do título (97 mg, 38%) como um pó esbranquiçado: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,61–7,54 (m, 3H), 7,48 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,38–7,32 (m, 3H), 7,08 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,50 (dd, *J* = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 4,70–4,61 (m,

2H), 3,81–3,73 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,84–2,78 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).

b) Cloridrato de 1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)-4-(4-(metiltio)fenil)piridino-2(1*H*)-ona



Fórmula Química: C₂₄H₂₄ClN₃OS
 Massa Exata: 437,13
 Peso Molecular: 437,98

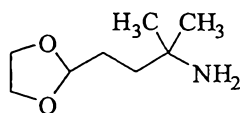
- 5 TFA (1 ml) foi adicionado a uma solução de carboxilato de 9-metil-7-(4-(4-(metiltio)fenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-*tert*-butila (97 mg, 0,19 mmol) em CH₂Cl₂ (10 mL) sob N₂, e a solução resultante foi agitada por 1,5 h a 25°C. Solução saturada de NaHCO₃ foi adicionada à mistura de reação, e a suspensão resultante foi filtrada.
- 10 A cromatografia rápida (sílica-gel, (1:1 de EtOAc/hexanos)/(9:0,9:0,1 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH), 100:0 até 0:100) proporcionou 35 mg de um pó amarelo. HCl 2 N em Et₂O (0,09 mL, 0,09 mmol) foi adicionado a uma solução do sólido amarelo em CH₂Cl₂ (10 mL) sob N₂, e a solução resultante foi agitada a 25°C por 15 min. Et₂O foi adicionado a uma solução, e a suspensão resultante foi filtrada sob N₂. O sólido foi lavado com Et₂O para proporcionar o composto do título (37 mg, 17%) como um pó amarelo: mp 300–304°C; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,32 (br s, 2H), 7,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,73 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,62–7,58 (m, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,10 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,69 (dd, *J* = 7,3, 2,0 Hz, 1H), 4,49 (br s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,60–3,32 (m, 2H), 2,99 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H); ESI MS *m/z* 402 [M + H]⁺.

Exemplo 125

Preparação de cloridrato de 4-(benzilóxi)-1-(3,3,9-trimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridino-2(1*H*)-ona

- 25 a) 4-(1,3-Dioxolan-2-il)-2-metilbutan-2-amina

Número de Registro Beilstein 9387059

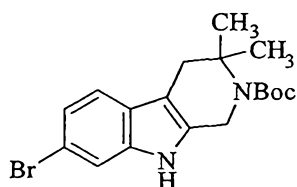
Fórmula Química: $C_8H_{17}NO_2$

Massa Exata: 159,13

Peso Molecular: 159,23

Este composto foi preparado de acordo com o procedimento de Hinderaker, *et al.*, *Protien Sci.* 2003, 12, 1188–1194.

b) carboxilato de 7-bromo-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-*terc*-butila

Fórmula Química: $C_{18}H_{23}BrN_2O_2$

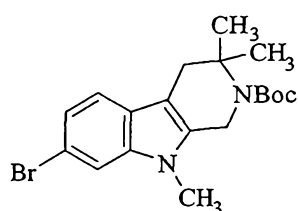
Massa Exata: 378,09

Peso Molecular: 379,29

- 5 Uma mistura de 4-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metilbutan-2-amina (3,28g, 20,4 mmols), cloreto de 3-bromofenil-hidrazina (4,34g, 19,4 mmols) e $ZnCl_2$ (2,90g, 21,3 mmols)) foi agitada a 180°C por 2,5 h. A mistura foi resfriada a 120°C, MeOH foi adicionado, e a suspensão resultante foi concentrada em sílica-gel. A cromatografia rápida (sílica-gel, (1:1 de EtOAc/hexanos)/
- 10 (9:0,9:0,1 de CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_4OH), 100:0 até 0:100) proporcionou 4,20g de um sólido amorfo vermelho. Ácido glioxílico (1,87g, 20,4 mmols) foi adicionado a uma suspensão do sólido amorfo vermelho em 4:2:1 de H_2O /MeOH/ (HCl concentrado solução) (70 mL), e a solução resultante foi agitada a 25°C por 30 min. A solução foi ajustada a pH 3,5 com NaOH 6 N em H_2O , e a so-
- 15 lução resultante foi agitada a 25°C durante a noite. A solução foi ajustada a pH 5 com solução saturada de $NaHCO_3$ e a suspensão foi filtrada. O sólido foi diluído com HCl 2 N em H_2O , e a suspensão resultante foi agitada até refluxo por 2,5 h. A solução foi concentrada sob pressão reduzida e neutralizada com solução saturada de $NaHCO_3$. A suspensão resultante foi filtrada,
- 20 e o sólido foi dissolvido em CH_2Cl_2 . A solução resultante foi seca sobre Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida. A cromatografia rápida (sílica-gel, (1:1 de EtOAc/hexanos)/(9:0,9:0,1 de CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_4OH), 100:0 até 0:100) proporcionou 577 mg de um sólido branco. Boc_2O (2,71g, 12,4 mmols) foi adicionado a uma suspensão do sólido branco e K_2CO_3 (571 mg,
- 25 4,14 mmols) em 1:1 de H_2O /*i*-PrOH (40 mL), e a suspensão resultante foi agitada a 25°C por 5,5 h. A suspensão foi concentrada sob pressão reduzi-

da, e o resíduo foi diluído com água. O sólido foi coletado por filtração, e a cromatografia rápida (sílica-gel, hexanos/(1:1 de EtOAc/ hexanos), 100:0 até 0:100) proporcionou o composto do título (200 mg, 3%) como um sólido branco: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,83 (br s, 1H), 7,47 (br s, 1H), 7,31 (br d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,20 (br d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,62 (br s, 2H), 2,77 (br s, 2H), 1,53 (s, 6H), 1,48 (s, 9H).

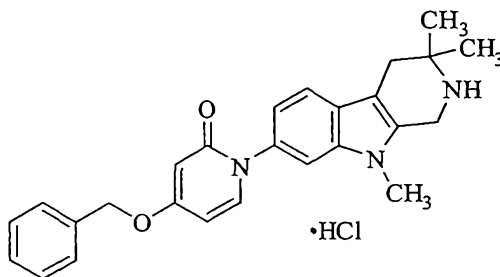
c) carboxilato de 7-bromo-3,3,9-trimetil-3,4-di-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-*terc*-butila



Fórmula Química: $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_2$
 Massa Exata: 449,19
 Peso Molecular: 449,97

NaH (60% de dispersão em óleo, 42 mg, 1,1 mmol) foi adicionado a uma solução de carboxilato de 7-bromo-3,3-dimetil-3,4-di-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-*terc*-butila (200 mg, 0,528 mmol) em DMF (10 mL) sob N_2 , e a suspensão resultante foi agitada a 25°C por 30 min. MeI (0,05 mL, 0,8 mmol) foi adicionado à suspensão, e a suspensão resultante foi agitada a 25°C por 1 h. H_2O foi adicionada, e o sólido resultante foi coletado por filtração. A cromatografia rápida (sílica-gel, hexanos/(1:1 de EtOAc/ hexanos), 100:0 até 0:100) proporcionou o composto do título (145 mg, 70%) como um sólido branco: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,43 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J = 8,3, 1,5$ Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,77 (s, 2H), 1,52 (s, 6H), 1,49 (s, 9H).

d) Cloridrato de 4-(benzilóxi)-1-(3,3,9-trimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridino-2(1H)-ona



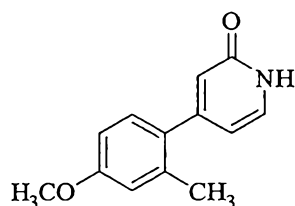
Fórmula Química: $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_2$
 Massa Exata: 449,19
 Peso Molecular: 449,97

Uma suspensão de 4-(benzilóxi)piridino-2(1H)-ona (67 mg, 0,34

mmol), carboxilato de 7-bromo-3,3,9-trimetil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-*terc*-butila (145 mg, 0,369 mmol), CuI (76 mg, 0,40 mmol), 8-hidroxiquinolina (10 mg, 0,07 mmol) e Cs₂CO₃ (120 mg, 0,369 mmol) em DMSO (10 mL) foi degaseificada sob pressão reduzida por 45 min. A suspensão foi colocada sob Ar e agitada em 135°C durante a noite. A suspensão foi resfriada, 9:0,9:0,1 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH (10 mL) foi adicionado, e a suspensão resultante foi agitada a 25°C por 30 min. A suspensão foi passada por um tampão de sílica-gel, e o filtrado foi lavado com salmoura. A solução resultante foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. A cromatografia rápida (sílica-gel, (1:1 de EtOAc/hexanos)/(9:0,9:0,1 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH), 100:0 até 0:100) proporcionou 28 mg de um sólido branco. TFA (1 mL) foi adicionado a uma solução do sólido branco em CH₂Cl₂ (10 mL) sob N₂, e a solução resultante foi agitada por 1 h a 25°C. Solução saturada de NaHCO₃ foi adicionada a uma solução, e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂, e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre Na₂SO₄. A solução resultante foi concentrada sob pressão reduzida. A cromatografia rápida (sílica-gel, (1:1 de EtOAc/hexanos)/(9:0,9:0,1 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH), 100:0 até 0:100) proporcionou 14 mg de um pó branco. HCl 2 N em Et₂O (0,01 mL, 0,02 mmol) foi adicionado a uma solução do sólido branco em CH₂Cl₂ (10 mL) sob N₂, e a solução resultante foi agitada a 25°C por 30 min. A solução foi concentrada sob pressão reduzida para proporcionar o composto do título (5,2 mg, 3%) como um pó branco: mp 184–186°C; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,34 (br s, 2H), 7,57 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,53–7,50 (m, 2H), 7,49–7,41 (m, 4H), 7,40–7,35 (m, 1H), 6,99 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 6,11 (dd, *J* = 8,0, 2,5 Hz, 1H), 5,98 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,50 (br s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,89 (s, 2H), 1,42 (s, 6H); ESI MS *m/z* 414 [M + H]⁺.

Exemplo 126

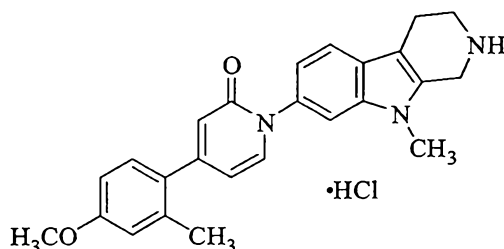
Preparação de cloridrato de 4-(4-metóxi-2-metilfenil)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-
hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona
 a) 4-(4-metóxi-2-metilfenil)piridin-2(1*H*)-ona



Fórmula Química: $C_{13}H_{13}NO_2$
 Massa Exata: 215,09
 Peso Molecular: 215,25

Uma suspensão de 4-bromo-2-metoxipiridina (341 mg, 1,82 mmol), ácido 4-metilóxi-2-metilfenil borônico (452 mg, 2,72 mmols), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (133 mg, 0,182 mmol) e K_2CO_3 (503 mg, 3,64 mmols) em DM-SO (10 mL) foi degaseificada sob pressão reduzida por 1 h. A suspensão foi colocada sob Ar e agitada a 90°C por 2 h. A suspensão foi resfriada, H_2O foi adicionada, e a suspensão foi filtrada para proporcionar um sólido de cor clara. A cromatografia rápida (sílica-gel, hexanos/(1:1 de EtOAc/hexanos), 100:0 até 0:100) proporcionou 235 mg de um pó branco. O pó branco foi diluído com solução de HCl concentrado (20 mL) e agitada até refluxo por 24 h. A reação foi resfriada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi neutralizada com solução saturada de $NaHCO_3$, e o sólido foi coletado por filtração. A cromatografia rápida (sílica-gel, (1:1 de EtOAc/hexanos)/(9:0,9:0,1 de $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$), 100:0 até 0:100) proporcionou o composto do título (62 mg, 16%) como um pó branco: 1H RMN (300 MHz, $DM-SO-d_6$) δ 11,54 (br s, 1H), 7,35 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,87–6,76 (m, 2H), 6,15–6,09 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,97 (s, 3H).

b) Cloridrato de 4-(4-metóxi-2-metilfenil)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona



Fórmula Química: $C_{25}H_{26}ClN_3O_2$
 Massa Exata: 435,17
 Peso Molecular: 435,95

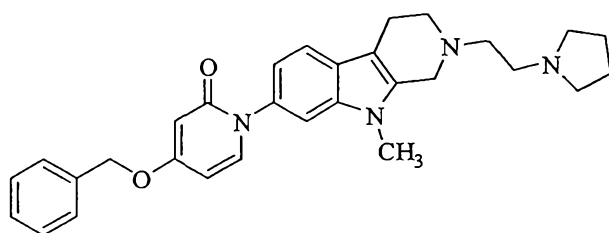
Uma suspensão de 4-(4-metóxi-2-metilfenil)piridin-2(1H)-ona (62 mg, 0,29 mmol), carboxilato de 7-bromo-3,3,9-trimetil-3,4-di-hidro-1H-pirido [3,4-*b*]indol-2(9H)-*terc*-butila (126 mg, 0,344 mmol), CuI (66 mg, 0,34 mmol), 8-hidroxiquinolina (8 mg, 0,06 mmol) e Cs_2CO_3 (103 mg, 0,316 mmol) em DMSO (10 mL) foi degaseificada sob pressão reduzida por 45 min. A sus-

suspensão foi colocada sob Ar e agitada a 135°C durante a noite. A suspensão foi resfriada, 9:0,9:0,1 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH (10 mL) foi adicionado, e a suspensão resultante foi agitada a 25°C por 1 h. A suspensão foi passada por um tampão de sílica-gel, e o filtrado foi lavado com salmoura. A solução resultante foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. A cromatografia rápida (sílica-gel, (1:1 de EtOAc/hexanos)/(9:0,9:0,1 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH), 100:0 até 0:100) proporcionou 52 mg de um sólido amorfo amarelo. TFA (1 ml) foi adicionado a uma solução do sólido amorfo amarelo em CH₂Cl₂ (10 mL) sob N₂ e a solução resultante foi agitada por 1 h a 25°C. Solução saturada de NaHCO₃ foi adicionada a uma solução, e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂, e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre Na₂SO₄. A solução resultante foi concentrada sob pressão reduzida. A cromatografia rápida (sílica-gel, (1:1 de EtOAc/hexanos)/(9:0,9:0,1 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH), 100:0 até 0:100) proporcionou 19 mg de um óleo viscoso. HCl 1 N em Et₂O (0,05 mL, 0,05 mmol) foi adicionado a uma solução do óleo viscoso em CH₂Cl₂ (10 mL) sob N₂, e a solução resultante foi agitada a 25°C por 30 min. A solução foi concentrada sob pressão reduzida para proporcionar o composto do título (16 mg, 13%) como um pó branco: mp 308–310°C; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,44 (br s, 2H), 7,67 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,34 (dd, *J* = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 4,89 (br s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,49–3,43 (m, 2H), 2,99 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H); ESI MS *m/z* 400 [M + H]⁺.

Exemplo 127

Preparação de cloridrato de 4-(benzilóxi)-1-(9-metil-2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-2,3,4,9,-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridino-2(1*H*)-ona

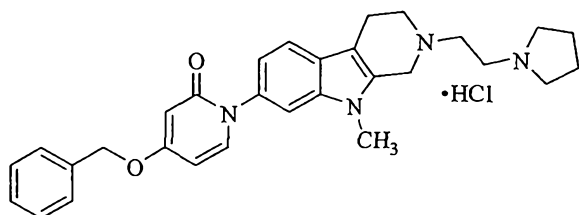
a) 4-(benzilóxi)-1-(9-metil-2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-2,3,4,9,-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridino-2(1*H*)-ona



Fórmula Química: $C_{30}H_{34}N_4O_2$
 Massa Exata: 482,27
 Peso Molecular: 482,62

Cloridrato de 1-(2-cloroetil)pirrolidina (50 mg, 0,29 mmol) foi adicionado a uma solução de 4-(benzilóxi)-1-(9-metil-2,3,4,9,-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridino-2(1H)-ona (0,10g, 0,27 mmol) e di-isoproiletil amina (0,14 mL) em EtOH (4 mL), e a solução resultante foi aquecida a 65°C por 2 h. A mistura de reação foi concentrada até a secura sob pressão redu-
 zida. Purificação por cromatografia rápida em coluna (coluna ISCO de 40g, CH_2Cl_2 /(80:18:2 de CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_4OH), 100:0 manteve 5 volumes de
 5 coluna aumentados para 0:100 em 20 volumes de coluna) seguida por TLC preparativa (Analtech, 20 × 20cm, 1000 microns, uV 254, 80:18:2 de CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_4OH) seguida por HPLC preparativa (Phenomenex Luna C18 (2), 250,0 × 21,2 mm, 10 microns, H_2O com 0,05% de TFA e CH_3CN com 0,05%
 10 de TFA) e filtração através de coluna SCX-2 deu o composto do título (10 mg, 7%) como um sólido amarelo: 1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,54 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,46–7,33 (m, 6H), 6,96 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 6,26 (dd, J = 7,5, 2,5, Hz, 1H), 6,11 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,01–2,99 (m, 2H), 2,94–2,85 (m, 10H), 1,91–1,90 (m, 4H); HPLC (Método A) 95,1% (AUC), t_R = 13,8 min.

b) Cloridrato de 4-(benzilóxi)-1-(9-metil-2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-2,3,4,9,-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridino-2(1H)-ona



Fórmula Química: $C_{30}H_{35}ClN_4O_2$
 Massa Exata: 518,24
 Peso Molecular: 519,09

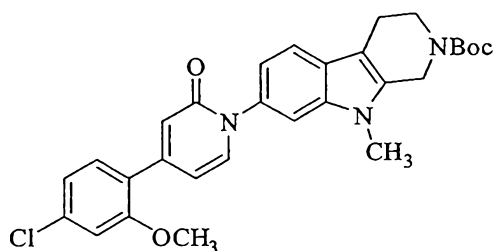
HCl 2 N em Et_2O (20 μ L, 0,04 mmol) foi adicionado a uma solu-
 20 ção de 4-(benzilóxi)-1-(9-metil-2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-2,3,4,9,-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridino-2(1H)-ona (10 mg, 0,020 mmol) em CH_2Cl_2 (3 mL) e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 h sob N_2 . A reação foi concentrada até a secura sob pressão reduzida para fornecer o com-

posto do título (10 mg, quantitativo) como um sólido amarelo: ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,62–7,57 (m, 2H), 7,47–7,34 (m, 6H), 7,03 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 6,29 (dd, $J = 7,5, 2,5$ Hz, 1H), 6,12 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,55–4,43 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,38–3,14 (m, 12H), 2,14 (m, 4H); ESI MS m/z 483 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (Método A) 92,8% (AUC), $t_R = 13,6$ min.

Exemplo 128

Preparação de cloridrato de 4-(4-cloro-2-metoxifenil)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona

a) terc-butil-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-9-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato



Fórmula Química: $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_4$

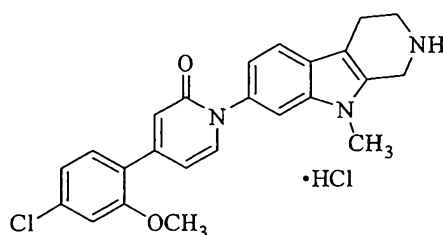
Massa Exata: 519,19

Peso Molecular: 520,02

terc-butil-7-bromo-9-metil-3,4-di-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato (0,19g, 0,81 mmol), 4-(4-cloro-2-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona (0,30g, 0,81 mmol), Cs_2CO_3 (0,29g, 0,89 mmol) foram diluídos com DM-SO (3,3 mL), e argônio foi borbulhado na suspensão por 10 min. Foram adicionados 8-hidroxiquinolina (59 mg, 0,41 mmol) e iodeto de cobre (0,18g, 0,97 mmol), e a suspensão resultante foi colocada sob vácuo por 15 min. O sistema foi lavado com argônio, e o processo de degaseificação/lavagem com argônio foi repetido em um total de três vezes. A mistura de reação foi aquecida a 130°C por 18 h e agitada sob argônio. A suspensão foi resfriada. Uma solução de 20% de NH_4OH em MeOH (40 mL) foi adicionada, e a mistura resultante foi agitada por 1 h. A mistura foi diluída com CH_2Cl_2 e filtrada através de celite. O filtrado foi lavado com salmoura (2×50 mL), seco sobre Na_2SO_4 , e concentrado sob pressão reduzida. A cromatografia flash (ISCO de 40g (1:1 de hexanos/EtOAc)/(80:18:2 de CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_4OH), 100:0 por 3 volumes de coluna em seguida aumentado para 50:50 em 10 volumes de coluna e mantido por 10 volumes de coluna) deu o composto do título (0,23 g, 54%) como um filme verde oliva: ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ

7,65 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,54 (dd, $J = 7,0, 1,5$ Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,68–3,66 (m, 5H), 2,74–2,72 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

b) Cloridrato de 4-(4-cloro-2-metoxifenil)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona

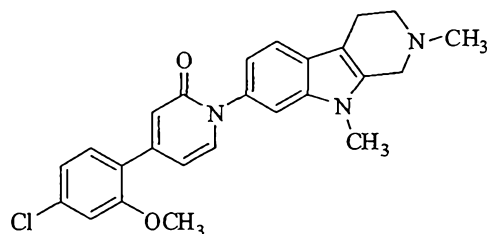


Fórmula Química: $C_{24}H_{23}Cl_2N_3O_2$
 Massa Exata: 455,12
 Peso Molecular: 456,36

Ácido trifluoracético (1,0 mL) foi adicionado a uma solução de terc-butil-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-9-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol-2(9H)-carboxilato (0,23g, 0,44 mmol) em CH_2Cl_2 (2 mL) sob argônio e agitado por 1 h. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi dividido entre CH_2Cl_2 e solução saturada de $NaHCO_3$. A fase orgânica foi removida, e a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (10 × 25 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (25 mL), secos sobre Na_2SO_4 , e concentrados sob pressão reduzida. A cromatografia rápida em coluna (ISCO de 12 g CH_2Cl_2 /(80:18:2 de CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_4OH), 100:0 por 2 volumes de coluna para 0:100 em 20 volumes de coluna e mantido por 10 volumes de coluna) forneceu a base livre do composto do título. A base livre foi convertida em sal de HCl usando HCl 2 N em Et_2O como a do Exemplo 129 (etapa b), fornecendo o composto do título (0,13g, 33%) como um sólido amarelo: mp 294–300°C; 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,43 (br s, 2H), 7,65 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J = 8,5, 2,0$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,47 (dd, $J = 7,0, 1,5$ Hz, 1H), 4,49–4,47 (m, 2H), 3,87 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,47–3,43 (m, 2H), 3,00–2,97 (m, 2H); ESI MS m/z 420 $[M + H]^+$; HPLC (Método A) 96,7% (AUC), $t_R = 15,5$ min.

Exemplo 129Preparação de cloridrato de 4-(4-cloro-2-metoxifenil)-1-(2,9-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona

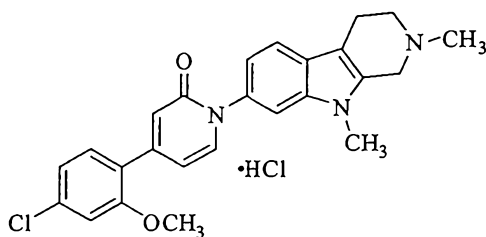
- a) 4-(4-cloro-2-metoxifenil)-1-(2,9-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona



Fórmula Química: C₂₅H₂₄ClN₃O₂
 Massa Exata: 433,16
 Peso Molecular: 433,93

- 4-(4-cloro-2-metoxifenil)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido [3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (83 mg, 0,20 mmol) e 37% de formaldeído aquoso (24 µL, 0,30 mmol) foram dissolvidos em 1:1 de MeOH/CH₂Cl₂ (1,4 mL) e agitada em temperatura ambiente por 45 min. Triacetoxiboroidreto de sódio (84 mg, 0,40 mmol) foi adicionado, e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 30 min. A mistura de reação foi neutralizada com solução saturada de NaHCO₃ e extraída com CH₂Cl₂ (3 × 25 mL). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura (25mL), secos sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados até a secura sob pressão reduzida. Purificação por cromatografia rápida em coluna (ISCO de 12g (1:1 de hexanos/EtOAc)/ (80:18:2 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH), 95:5 para 10:90 em 20 volumes de coluna, mantido por 10 volumes de coluna) forneceu o composto do título (77 mg, 89%) como um filme amarelo: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,35–7,34 (m, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,07–7,03 (m, 2H), 7,00–6,99 (m, 1H), 6,81–6,80 (m, 1H), 6,43–6,42 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,66–3,65 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,87–2,86 (m, 2H), 2,81–2,80 (m, 2H), 2,58 (s, 3H).

- b) Cloridrato de 4-(4-cloro-2-metoxifenil)-1-(2,9-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona

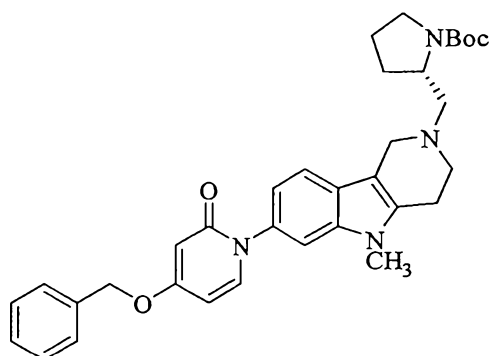


Fórmula Química: $C_{25}H_{25}Cl_2N_3O_2$
 Massa Exata: 469,13
 Peso Molecular: 470,39

HCl 2 N em Et_2O (0,17 mL, 0,34 mmol) foi adicionado a uma solução de 4-(4-cloro-2-metoxifenil)-1-(2,9-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido [3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (74 mg, 0,17 mmol) em CH_2Cl_2 (2 mL) e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 1,5 h sob N_2 . Os sólidos foram coletados por filtração, lavados com Et_2O e secos sob pressão reduzi-
 5 da para dar o composto do título (54 mg, 68%) como um pó amarelo: mp 272–280°C; 1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,82 (br s, 1H), 7,65 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,14–7,09 (m, 2H), 6,56 (d, J = 1,5 Hz, 1H),
 10 6,47 (dd, J = 7,0, 1,5 Hz, 1H), 4,79–4,76 (m, 1H), 4,53–4,42 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,72–3,68 (m, 4H), 3,42–3,40 (m, 1H), 3,08–3,06 (m, 2H), 3,00 (s, 3H); ESI MS m/z 434 $[M + H]^+$; HPLC (Método A) 96,5% (AUC), t_R = 15,3 min.

Exemplo 130

Preparação de cloridrato de (S)-4-(benzilóxi)-1-(5-metil-2-pirrolidin-2-ilmetil)-
 15 2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridino-2(1H)-ona
 a) 2-((7-(4-(benzilóxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metil-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-il)metil)pirrolidino-1-carboxilato de (S)-*terc*-butila

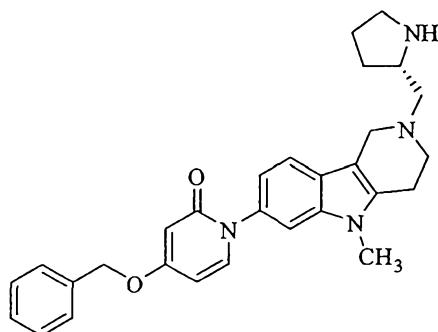


Fórmula Química: $C_{34}H_{40}N_4O_4$
 Massa Exata: 568,30
 Peso Molecular: 568,71

Uma solução de (S)-*terc*-butil-2-(bromometil)pirrolidino-1-carboxilato (0,45g, 1,7 mmol) em DMSO (1,5 mL) foi adicionada a uma solução de
 20 4-(benzilóxi)-1-(9-metil-2,3,4,9,-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridino-2(1H)-ona (0,33g, 0,85 mmol), e Cs_2CO_3 (1,10g, 3,4 mmols) em DMSO (2,8

mL), e a solução resultante foi aquecida a 60°C por 18 h. A mistura de reação foi diluída com H₂O e extraída com CH₂Cl₂ (3 × 25 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (2 × 25 mL), secos sobre Na₂SO₄ e concentrados até a secura sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia rápida em coluna (coluna ISCO de 40g, CH₂Cl₂/(80:18:2 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH), 100:0 mantido por 5 volumes de coluna, aumentado para 0:100:0 em 20 volumes de coluna) forneceu um filme claro. O filme foi diluído com EtOAc e lavado com salmoura (4 × 10 mL), seco sobre Na₂SO₄, filtrado e concentrado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (19 mg, 3%) como um filme claro: ESI MS *m/z* 569 [M + H]⁺.

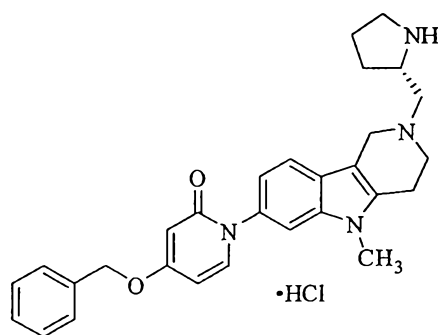
b) (S)-4-(benzilóxi)-1-(5-metil-2-pirrolidin-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-7il)piridino-2(1H)-ona



Fórmula Química: C₂₉H₃₂N₄O₂
 Massa Exata: 468,25
 Peso Molecular: 468,59

Ácido trifluoracético (1,0 mL) foi adicionado a uma solução de 2-((7-(4-(benzilóxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metil-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-2(5H)-il)metil)pirrolidino-1-carboxilato de (S)-*tert*-butila (19 mg, 0,033 mmol) em 2:1 CDCl₃/MeOH (1,5 mL) sob argônio e agitado por 30 min. A mistura foi concentrada até a secura sob pressão reduzida. A cromatografia rápida em coluna (ISCO de 4g CH₂Cl₂/(80:18:2 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH), 95:5 por 20 volumes de coluna para 0:100 em 40 volumes de coluna e mantido por 100 volumes de coluna) deu o composto do título (10 mg, 65%) como um filme claro: ESI MS *m/z* 469 [M + H]⁺.

c) Cloridrato de (S)-4-(benzilóxi)-1-(5-metil-2-pirrolidin-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-7il)piridino-2(1H)-ona

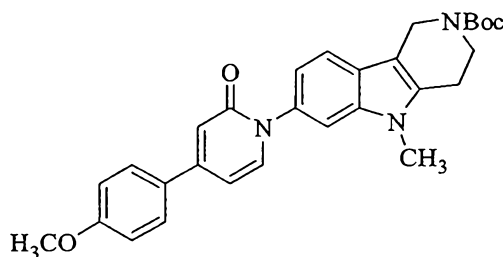


Fórmula Química: $C_{29}H_{33}ClN_4O_2$
 Massa Exata: 504,23
 Peso Molecular: 505,05

HCl 2 N em Et₂O (0,12 μ L, 0,024 mmol) foi adicionado a uma solução de (S)-4-(benzilóxi)-1-(5-metil-2-pirrolidin-2-ilmetil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridino-2(1H)-ona (10 mg, 0,021 mmol) em CH₂Cl₂ (0,6 mL), e a solução foi agitada em temperatura ambiente por 1,5 h sob N₂. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (6,0 mg, 56%) como um sólido branco: ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,59–7,56 (m, 2H), 7,47–7,45 (m, 3H), 7,42–7,39 (m, 2H), 7,37–7,34 (m, 1H), 7,06 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,29 (dd, J = 7,5, 2,5 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,70–4,49 (br m, 2H), 4,28–4,26 (m, 1H), 3,75–3,73 (m, 7H), 3,46–3,43 (m, 2H), 3,34–3,33 (m, 2H), 2,46–2,43 (m, 1H), 2,21–2,08 (m, 2H), 1,91–1,86 (m, 1H); ESI MS m/z 469 [M + H]⁺; HPLC (Método A) 93,8% (AUC), t_R = 13,5 min.

Exemplo 131

Preparação de cloridrato de 4-(4-metoxifenil)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona
 c) carboxilato de 7-(4-(4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-terc-butila

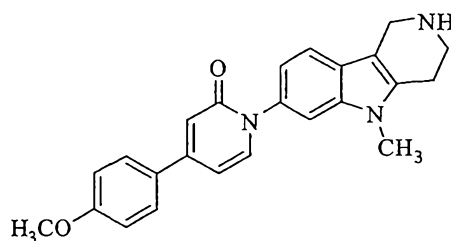


Fórmula Química: $C_{29}H_{31}N_3O_4$
 Massa Exata: 485,23
 Peso Molecular: 485,57

terc-butil-7-bromo-5-metil-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato (0,19g, 0,54 mmol), 4-(4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona (90 mg, 0,45 mmol) e Cs₂CO₃ (0,16g, 0,49 mmol) foram suspensos em DMSO (2,0 mL) e degaseificados sob vácuo por 15 min. O sistema foi em seguida

lavado com Ar e 8-hidroxiquinolina (19 mg, 0,13 mmol) e iodeto de cobre (0,10g, 0,54 mmol) foram adicionados. O processo de degaseificação/ lavagem com Ar foi repetido mais duas vezes, e a mistura de reação foi aquecida a 133°C por 18 h sob N₂. A suspensão foi resfriada, diluída com 20% de NH₄OH/MeOH (25mL) e agitada a temperatura ambiente por 30 min. A suspensão foi diluída adicionalmente com CH₂Cl₂ (100 mL). A solução foi filtrada em sílica-gel e concentrada sob pressão reduzida. O concentrado foi diluído com CH₂Cl₂ e lavado com salmoura (3 × 25 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada até a secura. A cromatografia rápida em coluna (coluna ISCO de 12g, (1:1 de hexanos/ EtOAc)/(80:18:2 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH), 100:0 por 10 volumes de coluna, aumentado para 50:50 em 20 volumes de coluna e em seguida mantido por 5 volumes de coluna) deu o composto do título (75 mg, 34%) como um sólido amarelo: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,86 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,50 (dd, *J* = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 4,66–4,64 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,85–3,84 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,84–2,83 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

b) 4-(4-Metoxifenil)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona

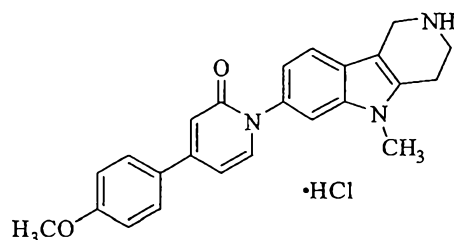


Fórmula Química: C₂₄H₂₃N₃O₂
 Massa Exata: 385,18
 Peso Molecular: 385,46

Ácido trifluoracético (1,0 mL) foi adicionado a uma solução de carboxilato de 7-(4-(4-metoxifenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-5-metil-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-*terc*-butila (74 mg, 0,15 mmol) em CH₂Cl₂ (1 mL) sob N₂ e agitado por 2 h a temperatura ambiente. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi dividido entre CH₂Cl₂ e solução saturada de NaHCO₃. A fase orgânica foi removida, e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (4 × 25 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (25 mL),

secos sobre Na₂SO₄ e concentrados sob pressão reduzida. A cromatografia rápida em coluna (ISCO de 12 g CH₂Cl₂/(80:18:2 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH), 100:0 por 5 volumes de coluna para 0:100 em 20 volumes de coluna e mantido por 5 volumes de coluna) deu o composto do título (46 mg, 78%) como um sólido amarelo: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,50–7,46 (m, 2H), 7,36 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,86 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,49 (dd, *J* = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,27 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,77 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H).

- 10 c) Cloridrato de 4-(4-metoxifenil)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona



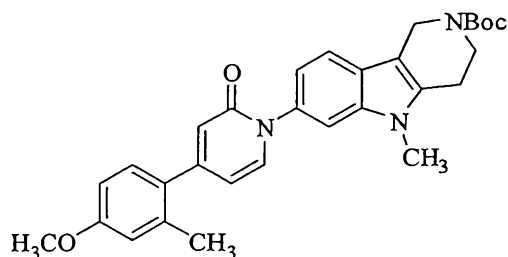
Fórmula Química: C₂₄H₂₄ClN₃O₂
 Massa Exata: 421,16
 Peso Molecular: 421,92

- HCl 2 N em Et₂O (0,12 mL, 0,24 mmol) foi adicionado a uma solução de 4-(4-metoxifenil)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona (45 mg, 0,12 mmol) em CH₂Cl₂ (2,0 mL), e a solução foi agitada a temperatura ambiente por 2,5 h sob N₂. A mistura de reação foi concentrada, diluída parcialmente com H₂O e liofilizada para fornecer o composto do título (46 mg, 95%) como um pó amarelo: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,26 (br s, 2H), 7,76 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,70 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,60–7,57 (m, 2H), 7,09–7,06 (m, 3H), 6,73 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,68 (dd, *J* = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 4,37–4,35 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,54–3,53 (m, 2H), 3,10 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H); ESI MS *m/z* 386 [M + H]⁺.

Exemplo 132

Preparação de cloridrato de 4-(4-metóxi-2-metilfenil)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona

- 25 a) carboxilato de 7-(4-(4-metóxi-2-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-5-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(5*H*)-*terc*-butila

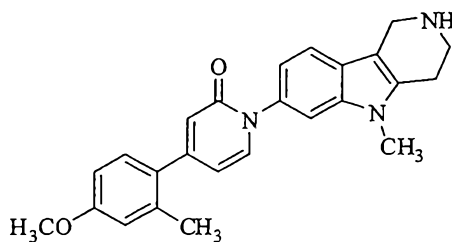
Fórmula Química: $C_{30}H_{33}N_3O_4$

Massa Exata: 499,25

Peso Molecular: 499,60

terc-butil-7-bromo-5-metil-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-

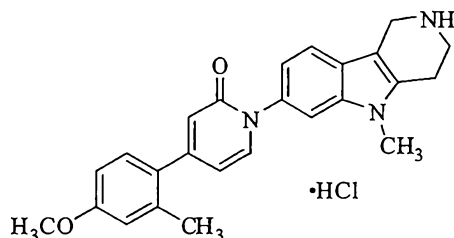
- 2(5*H*)-carboxilato (0,35g, 0,96 mmol), 4-(4-metóxi-2-metilfenil)piridin-2(1*H*)-
ona (0,21g, 0,96 mmol) e Cs_2CO_3 (0,35g, 1,1 mmol) foram suspensos em
DMSO (5,6 mL), e a suspensão resultante foi degaseificada sob vácuo por
5 15 min. O sistema foi em seguida lavado com Ar, e 8-hidroxiquinolina (42
mg, 0,29 mmol) e iodeto de cobre (0,22g, 1,2 mmol) foram adicionados. O
processo de vácuo/lavagem com Ar foi repetido mais duas vezes, e a mistu-
ra de reação foi aquecida a 130°C por 18 h sob N_2 . A suspensão foi resfria-
da, diluída com 20% de $NH_4OH/MeOH$ (10mL) e agitada a temperatura am-
10 biente por 30 min. A reação foi adicionalmente diluída com CH_2Cl_2 (100 mL).
A solução foi filtrada em sílica-gel e concentrada. O concentrado foi diluído
com CH_2Cl_2 e lavado com salmoura (4 × 20 mL). A fase orgânica foi seca
sobre Na_2SO_4 e concentrada até secura sob pressão reduzida. A cromato-
grafia rápida em coluna (coluna ISCO de 12g, (1:1 de hexanos/ EtO-
15 Ac)/(80:18:2 de $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$), 100:0 por 5 volumes de coluna, au-
mentado para 50:50 em 20 volumes de coluna e em seguida mantido por 5
volumes de coluna, aumentado para 0:100 em 10 volumes de coluna e man-
tido por 5 volumes de coluna) deu o composto do título (0,25 g, 52%) como
um filme amarelo: 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42
20 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (d,
 J = 7,0 Hz, 1H), 6,82–6,80 (m, 2H), 6,60 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,24 (dd, J =
6,5, 1,5 Hz, 1H), 4,67–4,65 (m, 2H), 3,86–3,83 (m, 5H), 3,65 (s, 3H), 2,93 (m,
3H), 2,82–2,84 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).
b) 4-(4-metóxi-2-metilfenil)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-
25 7-il)piridin-2(1*H*)-ona



Fórmula Química: $C_{25}H_{25}N_3O_2$
 Massa Exata: 399,19
 Peso Molecular: 399,48

Ácido trifluoracético (1,0 mL) foi adicionado a uma solução de carboxilato de 7-(4-(4-metóxi-2-metilfenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-*terc*-butila (0,25g, 0,50 mmol) em CH_2Cl_2 (2,0 mL) sob N_2 e agitado por 1 h. A mistura de reação foi basificada com solução saturada de $NaHCO_3$ e a solução resultante foi extraída com CH_2Cl_2 (3 × 25 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre Na_2SO_4 e concentrados sob pressão reduzida. A cromatografia rápida em coluna (ISCO de 12g CH_2Cl_2 /(80:18:2 de CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_4OH), 100:0 por 5 volumes de coluna to 0:100 em 20 volumes de coluna e mantido por 40 volumes de coluna) deu o composto do título (0,16g, 80%) como um filme esbranquiçado: 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,82–6,80 (m, 2H), 6,60 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,23 (dd, J = 7,0, 1,5 Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,77 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,27 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H).

c) Cloridrato de 4-(4-metóxi-2-metilfenil)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona



Fórmula Química: $C_{25}H_{26}ClN_3O_2$
 Massa Exata: 435,17
 Peso Molecular: 435,95

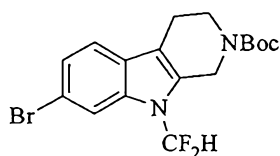
HCl 2 N em Et_2O (0,40 mL, 0,80 mmol) foi adicionado a uma solução de 4-(4-metóxi-2-metilfenil)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (0,16g, 0,40 mmol) em CH_2Cl_2 (1,5 mL), e a solução foi agitada a temperatura ambiente por 1 h sob N_2 . Os sólidos foram coletados por filtração, lavados com Et_2O e secos para dar o composto do título (0,15g, 85%) como um pó esbranquiçado: 1H RMN (500 MHz, DMSO-

d₆) δ 9,39 (br s, 2H), 7,67 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* = 8,0, 2,5 Hz, 1H), 6,37 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,34 (dd, *J* = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 4,36–4,34 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,53–3,52 (m, 2H), 3,10 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H); ESI MS *m/z* 400 [M + H]⁺; HPLC (Método A) 95,8 % (AUC), *t_R* = 14,5 min.

Exemplo 133

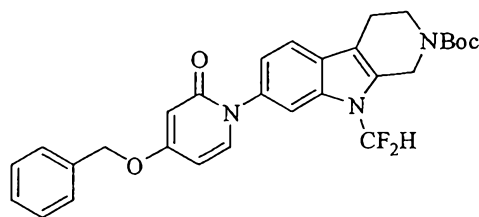
Preparação de cloridrato de (4-benzilóxi)-1-(9-(difluormetil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona

- 10 a) carboxilato de 7-bromo-9-(difluormetil)-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(9*H*)-*terc*-butila



Fórmula Química: C₁₇H₁₉BrF₂N₂O₂
 Massa Exata: 400,06
 Peso Molecular: 401,25

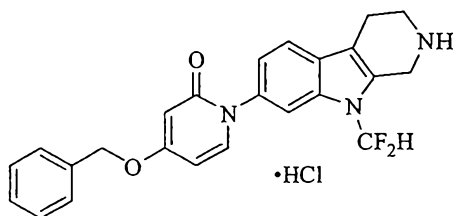
- Hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 0,347g, 8,71 mmols) foi adicionado a uma solução de carboxilato de 7-bromo-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-*terc*-butila (2,04g, 5,81 mmols) em DMF (20 mL) a
- 15 temperatura ambiente sob N₂ e agitado por 30 minutos. Difluoriodometano (~1,5 mL), que tinha sido condensado com um *cold finger* (armadilha de condensação) em um frasco separado, foi adicionado por seringa. A reação foi selada com um septo de borracha e agitada durante a noite a temperatura ambiente. A mistura foi resfriada bruscamente com H₂O. EtOAc foi adicionado e a mistura foi agitada por 40 minutos. A mistura foi extraída com EtO-
- 20 Ac (3 × 40 mL), e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (2 × 20 mL), secos sobre Na₂SO₄ e concentrados sob pressão reduzida. A cromatografia rápida (coluna 40+M Biotage, hexanos/(4:1 de hexanos/EtOAc), 100:0 até 0:100) forneceu o composto do título (0,93g, 40%)
- 25 como um sólido branco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (s, 1H), 7,17 (t, *J* = 56,0 Hz, 1H), 7,33 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,75 (m, 2H), 2,74 (s, 2H), 1,50 (s, 9H).
- b) carboxilato de 7-(4-benzilóxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-9-(difluormetil)-3,4-dihidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(9*H*)-*terc*-butila



Fórmula Química: $C_{29}H_{29}F_2N_3O_4$
 Massa Exata: 521,21
 Peso Molecular: 521,56

Carboxilato 7-bromo-9-(difluormetil)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(9H)-terc-butila (0,936g, 2,33 mmols), 4-benziloxipiridona (0,469g, 2,33 mmols), Cs_2CO_3 (0,834g, 2,57 mmols) e H_2O (1 gota) foram diluídos com DMSO (10,4 mL) e argônio foi borbulhado na suspensão por 10 minutos. Foram adicionados 8-hidroxiquinolina (0,101g, 0,699 mmol) e iodeto de cobre (133 mg, 0,699 mmol), e a suspensão resultante foi colocada sob vácuo por 15 min. O sistema foi lavado com argônio. O processo de degaseificação/lavagem com argônio foi repetido um total de três vezes. A mistura de reação foi aquecida a $130^\circ C$ por 18 h e agitada sob argônio. A suspensão foi resfriada. A solução de 20% de NH_4OH em MeOH (40 mL) foi adicionada, e a mistura resultante foi agitada por 1 h. A mistura foi diluída com CH_2Cl_2 e filtrada através de celite. O filtrado foi lavado com salmoura ($3 \times 25 mL$), seco sobre Na_2SO_4 e concentrado sob pressão reduzida. A cromatografia rápida (coluna 40+M Biotage, (20% de EtOAc em hexanos)/(50% EtOAc em hexanos)/(80:18:2 de $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$), 100:0:0 até 0:100:0 em 1,2 L em seguida 0:100:0 até 0:0:100 em 1,2 L) deu o composto do título (0,41 g, 33%) como uma espuma amarela: 1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,10 (t, $J = 58,0$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,47–7,35 (m, 5H), 7,16 (dd, $J = 8,3, 1,7$ Hz, 1H), 6,12 (dd, $J = 7,6, 2,6$ Hz, 1H), 5,99 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,72 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,70 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

c) Cloridrato de (4-benzilóxi)-1-(9-(difluormetil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona



Fórmula Química: $C_{24}H_{22}ClF_2N_3O_2$
 Massa Exata: 457,14
 Peso Molecular: 457,90

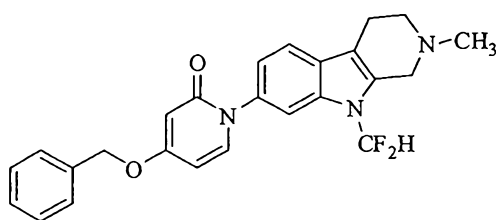
HCl 2 N em Et_2O (15,0 mL) foi adicionado a uma solução de car-

boxilato de 7-(4-benzilóxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-9-(difluormetil)-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2(9*H*)-*terc*-butila (0,39g, 0,75 mmol) em 1:1 de MeOH/CH₂Cl₂ (5 mL). A reação foi agitada a temperatura ambiente por 2 h sob N₂. A reação foi diluída com Et₂O, e os sólidos resultantes foram coletados por filtração para dar o composto do título (0,31g, 92%) como um sólido amarelo: mp 220–230°C; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,60 (br s, 2H), 8,11 (t, *J* = 58,0 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,48–7,36 (m, 5H), 7,22 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 6,14 (dd, *J* = 7,5, 2,5 Hz, 1H), 5,99 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,52 (m, 2H), 3,49–3,48 (m, 2H), 2,99 (m, 2H); ESI MS *m/z* 422 [M + H]⁺; HPLC (Método A) 96,5% (AUC), *t_R* = 14,4 min.

Exemplo 134

Preparação de cloridrato de (4-benzilóxi)-1-(9-(difluormetil)-2-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona

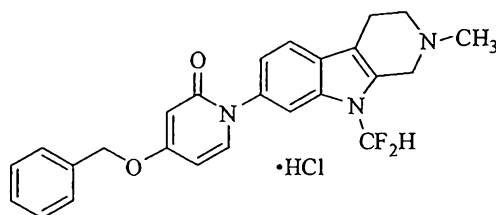
a) (4-benzilóxi)-1-(9-(difluormetil)-2-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona



Fórmula Química: C₂₅H₂₃F₂N₃O₂
 Massa Exata: 435,18
 Peso Molecular: 435,47

(4-benzilóxi)-1-(9-(difluormetil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona (83 mg, 20 mmols) e 37% de formaldeído aquoso (22 µL, 0,30 mmol) foram dissolvidos em 1:1 de CH₂Cl₂/MeOH (1,0 mL) e agitados a temperatura ambiente por 45 min. Triacetoxiboroidreto de sódio (83 mg, 0,39 mmol) foi adicionado, e a suspensão resultante foi agitada a temperatura ambiente por 15 min. A suspensão foi concentrada, e o resíduo foi diluído com solução saturada de NaHCO₃. A solução aquosa foi extraída com CH₂Cl₂. Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre Na₂SO₄ e concentrados sob pressão reduzida. A cromatografia rápida (coluna SNAP Biotage de 10g, CH₂Cl₂ / (80:18:2 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH), 100:0 até 0:100) deu o composto do título (57 mg, 67%) como um óleo claro. ESI MS *m/z* 436 [M + H]⁺; HPLC (Método A) 98,9% (AUC), *t_R* = 14,3 min.

b) Cloridrato de (4-benzilóxi)-1-(9-(difluormetil)-2-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona



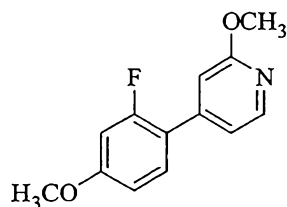
Fórmula Química: C₂₅H₂₄ClF₂N₃O₂
 Massa Exata: 471,15
 Peso Molecular: 471,93

A solução de (4-benzilóxi)-1-(9-(difluormetil)-2-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona (58 mg, 0,13 mmol) em
 5 CH₂Cl₂ (1,0 mL) foi tratada com HCl anidro 1,0 M em éter dietílico (0,13 mL, 0,13 mmol). A reação foi agitada a temperatura ambiente por 1 h, e os sólidos foram coletados e secos para dar o composto do título (53 mg, 86%) como um sólido amarelo: mp 250–256°C; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,89 (br s, 1H), 8,15 (t, *J* = 58,0 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,47–7,36 (m, 5H), 7,23 (dd, *J* = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 6,14 (dd, *J* = 7,6, 2,7 Hz, 1H), 6,00 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,77 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,76–3,75 (m, 1H), 3,45–3,40 (m, 1H), 3,07–3,02 (m, 5H); ESI MS *m/z* 436 [M + H]⁺; HPLC (Método A) 98,9% (AUC), *t_R* = 14,4 min.

15 Exemplo 135

Preparação de cloridrato de 4-(2-flúor-4-metoxifenil)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona

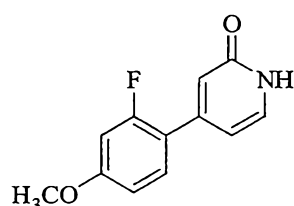
a) 4-(2-flúor-4-metoxifenil)-2-metoxipiridina



Fórmula Química: C₁₃H₁₂FNO₂
 Massa Exata: 233,09
 Peso Molecular: 233,24

4-bromo-2-metoxipiridina (1,39g, 7,42 mmols), ácido 2-flúor-4-metoxifenilborônico (2,40g, 14,1 mmols), K₂CO₃ (2,05g, 14,8 mmols) e cloridrato de bis(trifenilfosfina) paládio(II) (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (52 mg, 0,74 mmol) foram agitados em DMSO (8,5 mL) sob vácuo por 20 min. O frasco foi lavado com argônio e a mistura foi aquecida a 90°C por 3 h. No resfriamento, a mis-

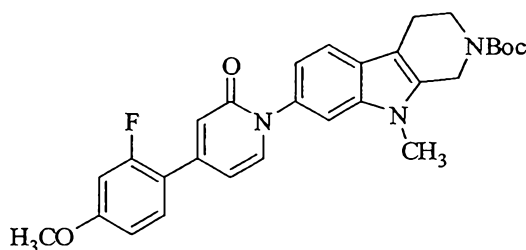
- tura foi diluída com salmoura, e a solução aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (3×50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água (3×20 mL), secos sobre Na_2SO_4 e concentrados sob pressão reduzida. A cromatografia rápida (coluna 40+M Biotage, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(80:18:2$ de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$), 100:0 até 80:20) forneceu o composto do título (0,98g, 57%) como um óleo amarelo: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,20 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,42–7,38 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,80 (dd, $J = 8,6, 2,5$ Hz, 1H), 6,74 (dd, $J = 12,6, 2,5$ Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,85 (s, 3H).
- b) 4-(2-flúor-4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona



Fórmula Química: $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{FNO}_2$
 Massa Exata: 219,07
 Peso Molecular: 219,21

- 10 4-(2-flúor-4-metoxifenil)-2-metoxipiridina (1,34g, 5,72 mmols) foi agitada em ácido clorídrico concentrado (25,5 mL) até refluxo por 18 h. A reação foi resfriada a 0°C e neutralizada com NaOH sólido. Os sólidos resultantes foram coletados por filtração e secos sob vácuo para dar o composto do título (1,09g, 87%) como um sólido marrom-claro: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,52–7,38 (m, 2H), 6,97–6,85 (m, 2H), 6,42–6,33 (m, 2H), 3,80 (s, 3H); ESI MS m/z 220 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
- 15

c) terc-butil-7(4(2-flúor-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-2(1H)-il)-9-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato

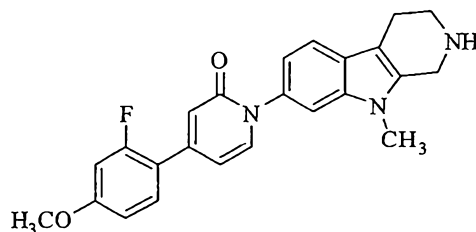


Fórmula Química: $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{O}_4$
 Massa Exata: 503,22
 Peso Molecular: 503,56

- 20 Seguindo o procedimento do Exemplo 133 (etapa b), mas substituindo 4-benziloxipiridona por 4-(2-flúor-4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona (359 mg, 1,64 mmol), o composto do título (288 mg, 41%) foi preparado como uma espuma amarela: ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,71 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,55 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,04–

6,99 (m, 2H), 6,94 (dd, $J = 6,9, 2,5$ Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,51–6,50 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,69–3,67 (m, 5H), 2,74–2,72 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

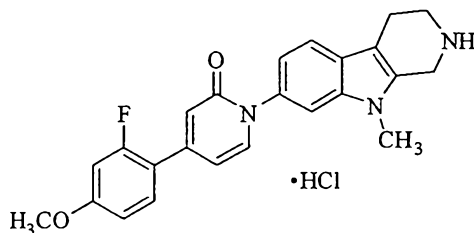
- d) 4-(2-flúor-4-metoxifenil)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona



Fórmula Química: $C_{24}H_{22}FN_3O_2$
 Massa Exata: 403,17
 Peso Molecular: 403,45

- Ácido trifluoracético (1,0 mL) foi adicionado a uma solução de terc-butil-7(4(2-flúor-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-2(1*H*)-il)-9-metil-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato (0,28g, 0,56 mmol) em CH_2Cl_2 (5 mL) sob argônio e agitado por 1 h. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi dividido entre CH_2Cl_2 e solução saturada de $NaHCO_3$. A fase orgânica foi removida, e a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 . Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre Na_2SO_4 e concentrados sob pressão reduzida. HPLC preparativa (Phenomenex Luna C18 (2), 250,0 × 50,0 mm, 10 microns, H_2O com 0,05% de TFA e CH_3CN com 0,05% de TFA) forneceu o composto do título (87 mg, 39%) como um sólido amarelo: 1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,71 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,49–7,46 (m, 2H), 7,02–6,99 (m, 2H), 6,93 (dd, $J = 8,7, 2,1$ Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,50 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,01–2,99 (m, 2H), 2,66 (m, 2H); ESI MS m/z 404 $[M + H]^+$.

- e) Cloridrato de 4-(2-flúor-4-metoxifenil)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona



Fórmula Química: $C_{24}H_{23}ClFN_3O_2$
 Massa Exata: 439,15
 Peso Molecular: 439,91

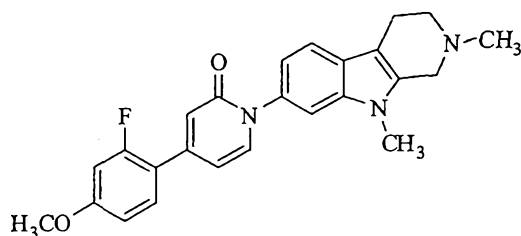
Uma solução de 4-(2-flúor-4-metoxifenil)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona (80 mg, 0,20 mmol) em

CH₂Cl₂ (2,6 mL) foi tratada com HCl anidro 1,0 M em éter dietílico (0,22 mL, 0,22 mmol). A reação foi agitada a temperatura ambiente por 1 h, e em seguida os sólidos foram coletados por filtração e secos para dar o composto do título (68 mg, 77%) como um sólido amarelo: mp 290–292 °C; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,54 (s, 2H), 7,71 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,62–7,58 (m, 3H), 7,10 (dd, *J* = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 13,2, 2,4 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,53–6,52 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,45–3,44 (m, 2H), 3,00–2,97 (m, 2H); ESI MS *m/z* 404 [M + H]⁺; HPLC (Método A) >99% (AUC), *t_R* = 14,6 min.

10 Exemplo 136

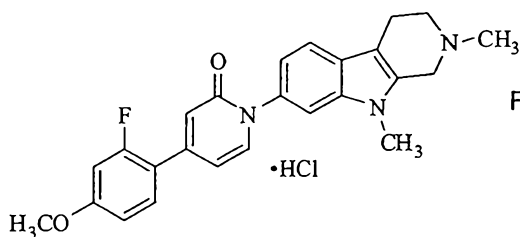
Preparação de cloridrato de 1-(2,9-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)-4-(2-flúor-4-metoxifenil)piridin-2(1*H*)-ona

a) 1-(2,9-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)-4-(2-flúor-4-metoxifenil)piridin-2(1*H*)-ona



Fórmula Química: C₂₅H₂₄FN₃O₂
 Massa Exata: 417,19
 Peso Molecular: 417,48

- 15 Seguindo o procedimento do Exemplo 134 (etapa a), mas substituindo (4-benzilóxi)-1-(9-(difluormetil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*] indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona por 4-(2-flúor-4-metoxifenil)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona (57 mg, 0,14 mmol), o composto do título (35 mg, 59%) foi provido como um sólido esbranquiçado: ¹H
- 20 RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,71 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,51 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,02–6,99 (m, 2H), 6,94 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,53–6,52 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,62 (m, 5H), 2,74–2,70 (m, 4H), 2,46 (s, 3H).
- b) Cloridrato de 1-(2,9-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)-4-(2-flúor-4-etoxifenil)piridin-2(1*H*)-ona
- 25

Fórmula Química: $C_{25}H_{25}ClFN_3O_2$

Massa Exata: 453,16

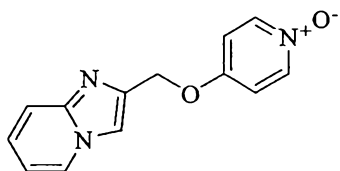
Peso Molecular: 453,94

Seguindo o procedimento do Exemplo 134 (etapa b), mas substituindo (4-benzilóxi)-1-(9-(difluormetil)-2-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido [3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona por 1-(2,9-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)-4-(2-flúor-4-metoxifenil)piridin-2(1H)-ona (35 mg, 0,84 mmol), o composto do título (33 mg, 87%) foi provido como um sólido amarelo: mp 290–294 °C; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,71 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,63–7,59 (m, 3H), 7,11 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 13,2, 2,4 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,53–6,52 (m, 1H), 4,80–4,77 (m, 1H), 4,45–4,43 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,73 (br s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,42–3,34 (m, 1H), 3,07–3,06 (m, 2H), 3,00 (s, 3H); ESI MS m/z 418 $[M + H]^+$; HPLC (Método A) 97,0% (AUC), t_R = 14,0 min.

Exemplo 137

Preparação de cloridrato de 4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilmetóxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona

a) 1-óxido de 4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilmetóxi)piridina

Fórmula Química: $C_{13}H_{11}N_3O_2$

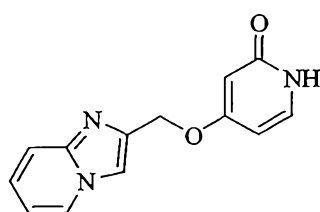
Massa Exata: 241,09

Peso Molecular: 241,25

Imidazo[1,2-*a*]piridino-2-ilmetanol (3,01g, 20,3 mmols) foi parcialmente dissolvido em 5:1 de dioxano/DMF (30 mL) e a pasta fluida resultante foi adicionada vagarosamente a uma suspensão de NaH em agitação (60% em óleo mineral, 0,812g, 16,9 mmols) em dioxano (29 mL). A mistura resultante foi aquecida a 60°C por 15 min. 4-cloropiridino-*N*-óxido (1,5 g, 11,5 mmols) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida por 1 h a 110°C. No resfriamento, a mistura foi diluída com cloreto de metileno e com uma solução de 20% de NH_4OH em MeOH. A suspensão resultante foi filtrada em um tampão de sílica-gel usando CH_2Cl_2 (200 mL) e 20% de 4:1 de

MeOH/NH₄OH em CH₂Cl₂ (500 mL). O filtrado foi coletado e concentrado sob pressão reduzida. A cromatografia rápida (coluna ISCO de 120g, CH₂Cl₂/(80:18:2 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH), 100:0 até 0:100 em 60 min) forneceu o composto do título (1,5g, 30%) como um sólido laranja-marrom: ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8,42 (m, 1H), 8,24–8,22 (m, 2H), 7,97 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 9,1, 0,7 Hz, 1H) 7,37–7,32 (m, 1H), 7,27–7,25 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 5,37 (s, 2H).

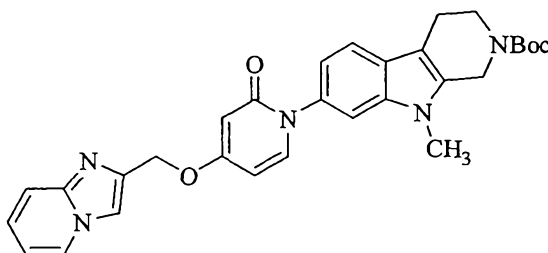
b) 4-(Imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilmetóxi)piridino-2(1*H*)-ona



Fórmula Química: C₁₃H₁₁N₃O₂
 Massa Exata: 241,09
 Peso Molecular: 241,25

1-Óxido de 4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilmetóxi)piridina (1,50g, 6,25 mmols) foi aquecido a 140°C em anidrido acético (18 mL) por 2 h. A mistura foi concentrada e aquecida a 80°C por 2 h em 1:1 de MeOH/ H₂O (50 mL). A solução preta resultante foi concentrada. O material foi em seguida parcialmente dissolvido em *i*PrOH (20 mL). Et₂O (70 mL) foi adicionado, e deixou-se a mistura descansar a temperatura ambiente por 1 h. Os sólidos resultantes foram coletados por filtração e lavados com Et₂O para dar o composto do título (951 mg, 63%) como um sólido marrom escuro: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,08 (br s, 1H), 8,54 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,26–7,23 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 5,89–5,87 (m, 2H), 5,14 (s, 2H).

c) terc-butil-7-(4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilmetóxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-9-metil-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato

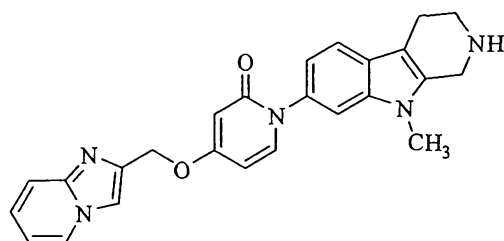


Fórmula Química: C₃₀H₃₁N₅O₄
 Massa Exata: 525,24
 Peso Molecular: 525,60

terc-butil-7-bromo-9-metil-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato (0,328g, 0,898 mmol), 4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilmetóxi)

piridino-2(1*H*)-ona (0,240g, 0,998 mmol) e Cs₂CO₃ (0,358g, 1,09 mmol) foram suspensos em DMSO (4,0 mL), e argônio foi borbulhado no sistema por 10 minutos. Foram adicionados 8-hidroxiquinolina (43,4 mg, 0,299 mmol) e iodeto de cobre (228 mg, 1,20 mmol), e a suspensão resultante foi colocada sob vácuo por 15 min. O sistema foi lavado com argônio. O processo de vácuo/lavagem com argônio foi repetido em um total de três vezes. A mistura de reação foi aquecida a 130°C por 18 h sob argônio. A mistura foi resfriada, e a solução de 20% de NH₄OH em MeOH (40 mL) foi adicionada. A mistura resultante foi agitada por 1 h. A mistura foi diluída com CH₂Cl₂ e filtrada em um tampão de sílica-gel. O filtrado foi coletado e concentrado. O resíduo foi diluído com CH₂Cl₂, lavado com salmoura (3 × 25 mL), seco sobre Na₂SO₄ e concentrado sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia rápida em coluna (coluna ISCO de 80g, (1:1 de hexanos/ EtOAc)/(80:18:2 de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH), 80:20 até 0:100:0 em 10 volumes de coluna e em seguida mantido por 8 volumes de coluna) deu o composto do título (0,190g, 40%) como uma espuma amarela: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,12 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,31–7,29 (m, 2H), 7,22–7,19 (m, 1H), 7,02 (dd, *J* = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,83–6,80 (m, 1H), 6,17 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,07 (dd, *J* = 7,6, 2,7 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,64 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 1,52 (s, 9H); ESI MS *m/z* 526 [M + H]⁺.

d) 4-(imidazo[1,2-*α*]piridin-2-ilmetóxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona

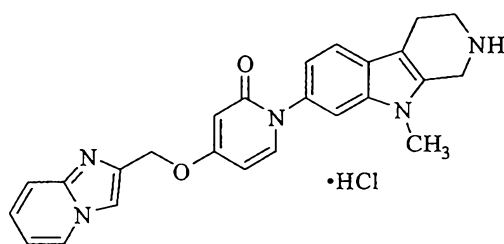


Fórmula Química: C₂₅H₂₃N₅O₂
 Massa Exata: 425,19
 Peso Molecular: 425,48

Seguindo o procedimento do Exemplo 135 (etapa d), mas substituindo terc-butil-7(4(2-flúor-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-2(1*H*)-il)-9-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato por terc-butil-7-(4-(imidazo[1,2-*α*]piridin-2-ilmetóxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-9-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-

b]indol-2(9*H*)-carboxilato (190 mg, 362 mmols), o composto do título (0,105g, 68%) foi preparado como um filme amarelo: ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,45–8,43 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,59–7,54 (m, 3H), 7,41 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,37–7,33 (m, 1H), 7,02 (dd, $J = 8,3, 1,8$ Hz, 1H), 6,96–6,94 (m, 1H), 6,29 (dd, $J = 7,6, 2,7$ Hz, 1H), 6,21 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,42 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,00 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H); ESI MS m/z 426 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

e) cloridrato de 4-(imidazo[1,2- α]piridin-2-ilmetóxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona



Fórmula Química: $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_2$

Massa Exata: 461,16

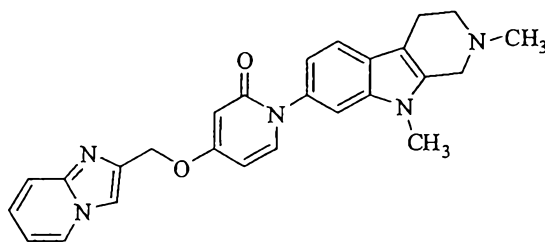
Peso Molecular: 461,94

10 Seguindo o procedimento do Exemplo 134 (etapa b), mas substituindo (4-benzilóxi)-1-(9-(difluormetil)-2-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona por 4-(imidazo[1,2- α]piridin-2-ilmetóxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona (102 mg, 0,240 mmol), o composto do título (95 mg, 86%) foi preparado como um sólido amarelo: ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,81 (d, $J = 7,0, 1,0$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,02–7,99 (m, 1H), 7,92 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,66–7,62 (m, 2H), 7,52–7,49 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,05 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,33 (dd, $J = 7,5, 3,0$ Hz, 1H), 6,23 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,60 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,14–3,12 (m, 2H); ESI MS m/z 426 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC (Método A) 98,5% (AUC), $t_R = 9,2$ min.

Exemplo 138

Preparação de cloridrato de 1-(2,9-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)-4-(imidazo[1,2- α]piridin-2-ilmetóxi)piridin-2(1*H*)-ona

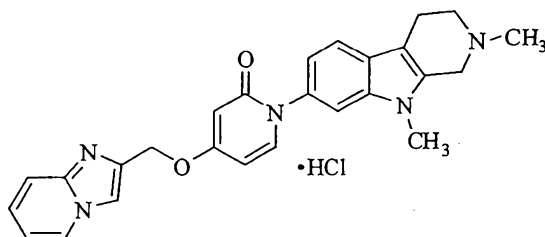
a) 1-(2,9-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)-4-(imidazo[1,2- α]piridin-2-ilmetóxi)piridin-2(1*H*)-ona



Fórmula Química: $C_{26}H_{25}N_5O_2$
 Massa Exata: 439,20
 Peso Molecular: 439,51

Seguindo o procedimento do Exemplo 134 (etapa a), mas substituindo (4-benzilóxi)-1-(9-(difluormetil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*] indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona por 4-(imidazo[1,2- α]piridin-2-ilmetóxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona (57 mg, 0,14 mmol), o composto do título (25 mg, 62%) foi preparado como um sólido amarelo: 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,54 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,47–7,36 (m, 7H), 6,95 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 6,10 (dd, $J = 7,5, 2,5$ Hz, 1H), 5,96 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,18–3,16 (m, 1H), 3,05–3,02 (m, 1H), 2,90–2,84 (m, 4H), 2,42–2,39 (m, 1H), 2,00–1,92 (m, 1H).

- 10 b) Cloridrato de 1-(2,9-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)-4-(imidazo[1,2- α]piridin-2-ilmetóxi)piridin-2(1*H*)-ona



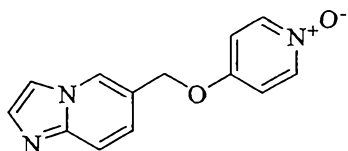
Fórmula Química: $C_{26}H_{26}ClN_5O_2$
 Massa Exata: 475,18
 Peso Molecular: 475,97

- Seguindo o procedimento do Exemplo 134 (etapa b), mas substituindo (4-benzilóxi)-1-(9-(difluormetil)-2-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona por 1-(2,9-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)-4-(imidazo[1,2- α]piridin-2-ilmetóxi)piridin-2(1*H*)-ona (25 mg, 0,056 mmol), o composto do título (27 mg, 98%) foi preparado como um sólido amarelo: 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,91 (br s, 1H), 8,86 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,87–7,79 (m, 2H), 7,61 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,37–7,35 (m, 1H), 7,01 (dd, $J = 8,5, 1,0$ Hz, 1H), 6,15–6,11 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,77 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 4,43 (dd, $J = 14,0, 6,0$ Hz, 1H), 3,80–3,77 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,41–3,39 (m, 1H), 3,08–3,04 (m, 2H), 2,99 (s, 3H); ESI MS m/z 440 $[M + H]^+$; HPLC (Método A) 97,1% (AUC), $t_R = 9,8$ min.

Exemplo 139

Preparação de cloridrato de 1-(2,9-dimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)-4-(4-(trifluormetil)benzilóxi)piridin-2(1*H*)-ona

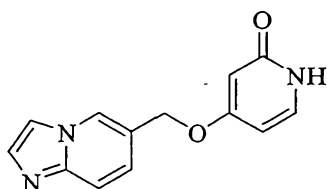
a) 1-Óxido de 4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilmetóxi)piridina



Fórmula Química: C₁₃H₁₁N₃O₂
 Massa Exata: 241,09
 Peso Molecular: 241,25

5 Seguindo o procedimento do Exemplo 137 (etapa a), mas substituindo imidazo[1,2-*a*]piridino-2-ilmetanol por imidazo[1,2-*a*]piridino-6-ilmetanol (2,91g, 19,6 mmols), o composto do título (1,69g, 42%) foi preparado como um sólido laranja: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,70 (s, 1H), 8,13–8,10 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,60–7,59 (m, 2H), 7,30 (dd, *J* = 9,3, 1,7 Hz, 1H),
 10 7,14–7,11 (m, 2H), 5,18 (s, 2H).

b) 4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilmetóxi)piridino-2(1*H*)-ona

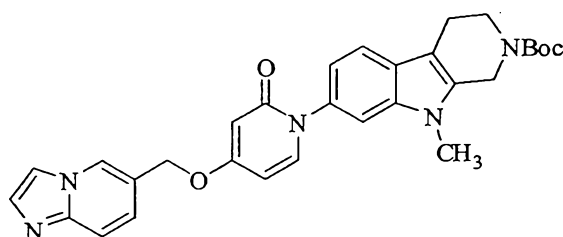


Fórmula Química: C₁₃H₁₁N₃O₂
 Massa Exata: 241,09
 Peso Molecular: 241,25

1-óxido de 4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilmetóxi)piridina (1,69g, 7,04 mmols) foi aquecida a 140°C em anidrido acético (20 mL) por 4 h. A mistura foi concentrada e aquecida a 80°C por 3 h em uma mistura de 1:1 de Me-
 15 OH/H₂O (50 mL). A solução resultante foi concentrada. O resíduo foi parcialmente dissolvido em *i*PrOH (75 mL). Et₂O (200 mL) foi adicionado, e deixou-se a mistura descansar a temperatura ambiente por 1 h. Os sólidos resultantes foram coletados por filtração, lavados com Et₂O e secos sob pressão reduzida. Os sólidos foram novamente submetidos a *i*PrOH e Et₂O, e os
 20 sólidos foram removidos por filtração. O filtrado foi concentrado para proporcionar o composto do título (0,47 g, 28%) como um sólido marrom escuro: ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8,60 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,40–7,27 (m, 2H), 6,18 (dd, *J* = 7,3, 2,5 Hz, 1H), 6,05 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H).

25 c) terc-butil-7-(4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilmetóxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-9-

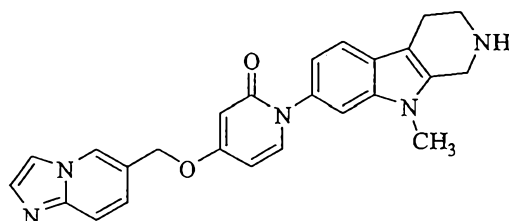
metil-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato



Fórmula Química: $C_{30}H_{31}N_5O_4$
 Massa Exata: 525,24
 Peso Molecular: 525.60

Seguindo o procedimento do Exemplo 133 (etapa b), mas substituindo 4-benziloxipiridona por 4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilmetóxi)piridino-2(1*H*)-ona (218 mg, 0,901 mmol), o composto do título (112 mg, 26%) foi preparado como um sólido amarelo: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,25 (s, 1H), 7,68–7,65 (m, 2H), 7,64–7,61 (m, 1H), 7,53–7,52 (m, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,28–7,26 (m, 1H), 7,22 (dd, *J* = 9,3, 1,5 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 6,11 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,03 (dd, *J* = 7,5, 2,7 Hz, 1H), 5,06–5,04 (m, 2H), 4,70–4,57 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,79 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

d) Cloridrato de 4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilmetóxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona

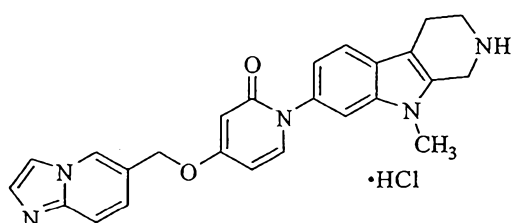


Fórmula Química: $C_{25}H_{23}N_5O_2$
 Massa Exata: 425,19
 Peso Molecular: 425,48

Seguindo o procedimento do Exemplo 135 (etapa d), mas substituindo terc-butil-7(4(2-fluór-4-metoxifenil)-2-oxopiridin-2(1*H*)-il)-9-metil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato por terc-butil-7-(4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilmetóxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-9-metil-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato (112 mg, 0,213 mmol), o composto do título bruto foi preparado. HPLC preparativa (Phenomenex Luna C18 (2), 250,0 × 21,2 mm, 10 mícrons, H₂O com 0,05% de TFA e CH₃CN com 0,05% de TFA) deu o composto do título (12 mg, 13%) como um filme esbranquiçado: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (s, 1H), 7,67–7,65 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,6Hz, 1H), 7,26 (m, 1H sobreposição com solvente), 7,22 (dd, *J* = 9,3, 1,6 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J* = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 6,11 (d, *J* =

2,7 Hz, 1H), 6,03 (dd, $J = 7,6, 2,7$ Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,17 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,76 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H).

e) Cloridrato de 4-(imidazo[1,2- α]piridin-6-ilmetóxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4- b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona



Fórmula Química: $C_{25}H_{24}ClN_5O_2$

Massa Exata: 461,16

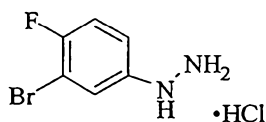
Peso Molecular: 461,94

- 5 Seguindo o procedimento do Exemplo 134 (etapa b), mas substituindo (4-benzilóxi)-1-(9-(difluormetil)-2-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido [3,4- b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona por 4-(imidazo[1,2- α]piridin-6-ilmetóxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4- b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (12 mg, 0,028 mmol), o composto do título (14 mg, 100%) foi preparado como um
- 10 sólido amarelo-claro: 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,55 (br s, 2H), 9,01 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 8,4, 1,7$ Hz, 1H), 6,13 (dd, $J = 7,6, 2,7$ Hz, 1H), 6,08 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,46 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,44 (m, 2H), 2,97 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H); ESI MS m/z 426 $[M + H]^+$; HPLC (Método A) >99% (AUC), t_R = 9,7 min.
- 15

Exemplo 140

Preparação de cloreto de 4-(benzilóxi)-1-(8-flúor-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3- b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona

- 20 a) Cloreto de (3-bromo-4-fluorfenil)hidrazina



Fórmula Química: $C_6H_7BrClFN_2$

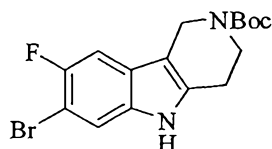
Massa Exata: 239,95

Peso Molecular: 241,49

- Uma solução de nitrito de sódio (4,2g, 60 mmols) foi adicionada gota a gota a uma mistura de 3-bromo-4-fluoranilina (11,2g, 58,9 mmols) e HCl concentrado (30 mL, 0,36 M) a 0°C por 30 min. A solução clara resultante foi agitada por 45 min, e a solução de $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (27g, 120 mmols) em
- 25 HCl concentrado (30 mL) foi adicionada gota a gota a 0°C por 1,5 h. A mistu-

ra foi agitada por 18 h a temperatura ambiente. O precipitado resultante foi coletado por filtração e cristalizado a partir de etanol para fornecer o composto do título (6,2g, 42 %) como um pó amarelo: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DM-SO-}d_6$) δ 10,24 (s, 3H), 8,42 (s, 1H), 7,36–7,30 (m, 2H), 7,03–6,98 (m, 1H).

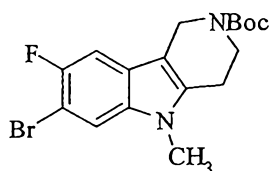
5 b) 7-bromo-8-flúor-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato



Fórmula Química: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{BrFN}_2\text{O}_2$
 Massa Exata: 368,05
 Peso Molecular: 369,23

Uma mistura de cloridrato de (3-bromo-4-fluorofenil)hidrazina (3,0g, 12 mmols), 4-oxopiperidino-1-carboxilato de *tert*-butila (2,48g, 12,5 mmols) e HCl concentrado (6,0 mL, 72 mmols) em etanol (40 mL) foi agitada por 18 h até refluxo. O solvente foi removido sob pressão reduzida, o resíduo foi suspenso em diclorometano (50 mL), e dicarbonato de di-*tert*-butila (3,3g, 15 mmols) e trietilamina (2,1 mL, 30 mmols) foram adicionados. A mistura foi agitada por 18 h a temperatura ambiente. A solução clara resultante foi concentrada, e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida (sílica-gel, hexanos/acetato de etila, 1:0 até 1:1) para proporcionar o composto do título (0,9g, 20%) como um sólido amarelo: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,94 (br s, 1H), 7,45 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,14 (br s, 1H), 4,56 (br s 2H), 3,81 (br m 2H), 2,81 (br m 2H), 1,57 (s, 9H); ESI MS m/z 369 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

c) carboxilato de 7-bromo-8-flúor-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-*tert*-butila

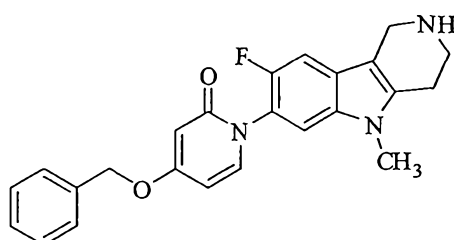


Fórmula Química: $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrFN}_2\text{O}_2$
 Massa Exata: 382,07
 Peso Molecular: 383,26

20 Hidreto de sódio (60% de dispersão de peso em óleo mineral, 150 mg, 3,66 mmols) foi adicionado a uma solução de carboxilato de 7-bromo-8-flúor-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-*tert*-butila (0,9g, 2,44 mmols) em 20 mL de DMF, e a mistura foi agitada por 40 min a temperatura ambiente. Iodometano (0,25 mL, 3,66 mmols) foi adicionado, e a suspensão
 25 resultante foi agitada por 2 h. A mistura resultante foi concentrada sob pres-

são reduzida até ~ 1/3 do volume inicial e tratada com água (20 mL). O precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado sequencialmente com água e éter dietílico e seco sob vácuo para proporcionar o composto do título (0,75g, 83%) como um sólido amarelo: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,42 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 4,45 (br s, 2H), 3,81 (br m, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,78 (br m, 2H), 1,52 (s, 9H); ESI MS m/z 383 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

d) 4-(benzilóxi)-1-(8-flúor-5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona

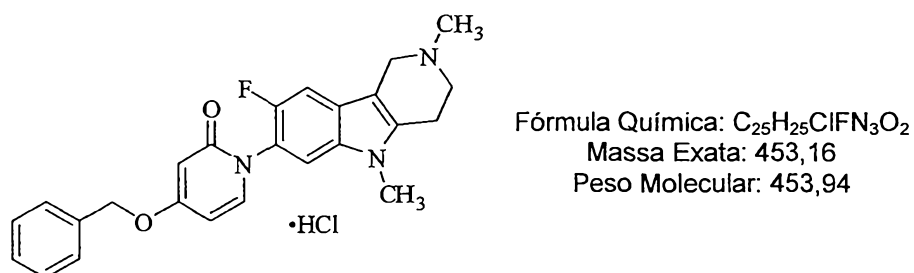


Fórmula Química: $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_2$
 Massa Exata: 403,17
 Peso Molecular: 403,45

carboxilato de 7-bromo-8-flúor-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-2(5H)-*terc*-butila (720 mg, 1,88 mmol), 4-benziloxipiridona (380 mg, 1,9 mmol) e Cs_2CO_3 (680 mg, 2,1 mmols) foram suspensos em DMSO (8,0 mL) e a suspensão resultante foi degaseificada por 15 min. O sistema foi lavado com Ar. Em seguida 8-hidroxiquinolina (87 mg, 0,60 mmol) e iodeto de cobre (114 mg, 0,599 mmol) foram adicionados. O processo de degaseificação/lavagem com Ar foi repetido mais duas vezes, e a mistura de reação foi aquecida a 133°C por 18 h sob argônio. A mistura de reação foi resfriada, diluída com 15% de solução de hidróxido de amônio concentrado em metanol (25 mL) e agitada a temperatura ambiente por 30 min. A reação foi diluída adicionalmente com diclorometano (75 mL). A solução foi filtrada em sílica-gel e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com CH_2Cl_2 e lavado com H_2O (25 mL) e salmoura (3 × 50 mL). Os orgânicos combinados foram secos sobre Na_2SO_4 e concentrados até a secura. O material bruto foi purificado por cromatografia rápida (sílica-gel, (1:1 de hexanos/ EtOAc)/(10:1:0,1 de diclorometano/metanol/hidróxido de amônio concentrado), 1:0 até 0:1) para proporcionar 7-(4-(benzilóxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-8-flúor-5-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-2(5H)-carboxilato de *terc*-butila bruto (280 mg) como um óleo amarelo. Este óleo foi dissolvido em dicloro-

metano (3 mL) e TFA (1 mL) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente por 1 h, concentrada e seca sob vácuo durante a noite para fornecer o composto do título (200 mg), que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional: ESI MS m/z 404 $[M + H]^+$.

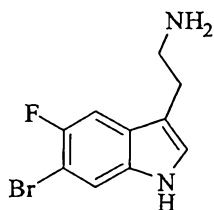
- 5 e) Cloridrato de 4-(benzilóxi)-1-(8-flúor-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona



- A uma solução de 4-(benzilóxi)-1-(8-flúor-5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (100 mg, 0,26 mmol) em diclorometano/ácido acético (1% de ácido acético, 10 mL) foram adicionados
- 10 sequencialmente formaldeído (37% de solução aquosa, 22 μ L, 0,74 mmol) e $NaBH(OAc)_3$ (316 mg, 1,49 mmol). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente por 2,5 h. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 . A fração orgânica foi lavada com H_2O e 5% de LiCl aquoso, seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. A purificação
- 15 por cromatografia rápida (sílica-gel, $CH_2Cl_2/(10:1:0,1$ de $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH)$, 0:1 até 1:1) deu 4-(benzilóxi)-1-(8-flúor-2,5-dimetil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (78 mg, 38%) como um sólido amarelo. A base livre foi convertida no sal de HCl usando HCl 1,25M em metanol fornecendo o composto do título (75 mg, 95%) como um sólido es-
- 20 branquiado: 1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,53–7,33 (m, 7H), 7,27 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 7,8, 2,4$ Hz, 1H), 6,10 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,79 (br s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,03–3,00 (m, 4H), 2,64 (s, 3H); ESI MS m/z 418 $[M + H]^+$; HPLC (Método A) 95,7% (AUC), $t_R = 14,5$ min.

Exemplo 141

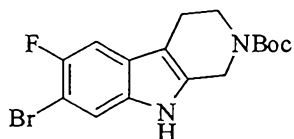
- 25 Preparação de cloridrato de 4-(benzilóxi)-1-(6-flúor-9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona
- a) 2-(6-Bromo-5-flúor-1H-indol-3-il)etanamina



Fórmula Química: $C_{10}H_{10}BrFN_2$
 Massa Exata: 256,00
 Peso Molecular: 257,10

4,4-Dietoxibutan-1-amina (4,72g, 29,3 mmols) foi adicionada a cloridrato de (3-bromo-4-fluorofenil)hidrazina (6,4g, 27 mmols). A mistura resultante em um balão de fundo redondo foi colocada em um banho de óleo preaquecido a 180°C. A mistura foi agitada a 180°C por 2,5 h e em seguida resfriada a 120 °C. Metanol (300mL) foi adicionado, e a mistura foi agitada a temperatura ambiente por 18h. A suspensão resultante foi filtrada em um tampão de sílica-gel, e a sílica-gel foi em seguida lavada com metanol (5 × 300 mL). As frações de metanol combinadas foram concentradas sob vácuo para fornecer o composto do título bruto (8,1g) como um sólido amarelo, que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional: ESI MS m/z 257 $[M + H]^+$.

b) carboxilato de 7-bromo-6-flúor-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-*terc*-butila

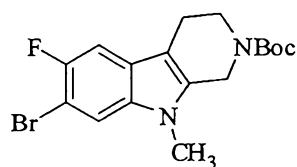


Fórmula Química: $C_{16}H_{18}BrFN_2O_2$
 Massa Exata: 368,05
 Peso Molecular: 369,23

Ácido glioixílico (8,6g, 95 mmols) foi adicionado a uma solução de 2-(6-bromo-5-flúor-1*H*-indol-3-il)etanamina (8,1g 31 mmols) em HCl 2 N (150 ml), e o pH da solução resultante foi ajustado a pH 3,5 com solução de NaOH 6 N. A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente por 18 h. A solução foi ajustada a pH 5,5 com solução de NaOH 6 N. O precipitado resultante foi coletado por filtração e seco sob vácuo para proporcionar um sólido amarelo. O sólido amarelo foi suspenso em HCl 2 N (100 mL), e a mistura resultante foi agitada até refluxo por 4,5 h. A mistura de reação foi resfriada a temperatura ambiente e foi ajustado a pH 10 pela adição de solução 2 N de hidróxido de sódio. O precipitado resultante foi coletado por filtração e seco sob vácuo para proporcionar uma mistura bruta de 7-bromo-6-flúor-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol e 6-bromo-7-flúor-2,3,4,5-tetra-

hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol (2,0g, 23%) como um sólido amarelo. A mistura (1,9g, 7,1 mmols) foi suspensa em diclorometano (100 mL) e carbonato de di-*terc*-butila (1,85g, 8,7 mmols) foi adicionado, seguido pela adição de DMAP (100 mg, 0,82 mmol). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente por 18 h e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado duas vezes por cromatografia em coluna (sílica-gel, hexanos/acetato de etila, 0:1 até 1:1) para proporcionar o composto do título (300 mg, 12%) como um sólido amarelo-claro: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,75 (br m, 2H), 2,73 (br m, 2H), 1,56 (s, 9H); ESI MS *m/z* 369 [M + H]⁺.

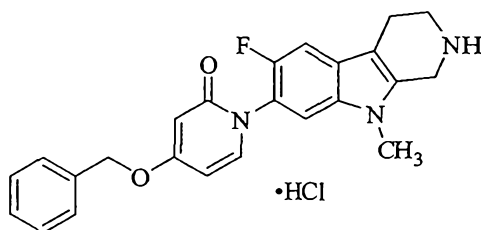
c) carboxilato de 7-bromo-6-flúor-9-metil-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-*terc*-butila



Fórmula Química: C₁₇H₂₀BrFN₂O₂
 Massa Exata: 382,07
 Peso Molecular: 383,26

Hidreto de sódio (60% de peso em dispersão em óleo mineral, 25 mg, 0,60 mmol) foi adicionado a uma solução de carboxilato de 7-bromo-6-flúor-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-*terc*-butila (150 mg, 0,40 mmol) em DMF (10 mL) a temperatura ambiente sob N₂ e agitado por 1 h a temperatura ambiente. Iodeto de metila (230 mg, 0,16 mL, 0,60 mmol) foi adicionado, e a mistura de reação foi agitada por 1 h. A mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida em aproximadamente 1/3 do volume inicial e tratada com água (20 mL). O precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com água e éter dietílico e seco sob vácuo para proporcionar o composto do título (140 mg, 91%) como um pó amarelo: ESI MS *m/z* 383 [M + H]⁺.

d) Cloridrato de 4-(benzilóxi)-1-(6-flúor-9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona



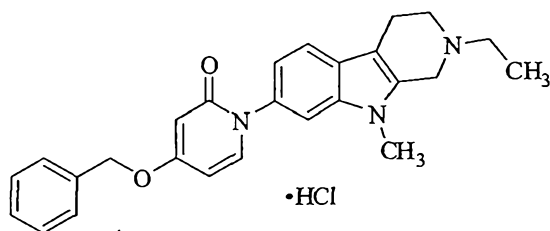
Fórmula Química: $C_{24}H_{23}ClFN_3O_2$
 Massa Exata: 439,15
 Peso Molecular: 439,91

Carboxilato de 7-bromo-6-flúor-9-metil-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-*terc*-butila (160 mg, 0,40 mmol), 4-benziloxipiridona (80 mg, 0,33 mmol) e Cs_2CO_3 (390 mg, 0,38 mmol) foram suspensos em DMSO (8,0 mL) e degaseificados sob vácuo por 15 min. O sistema foi em seguida lavado com Ar, e foram adicionados 8-hidroxiquinolina (30 mg, 0,18 mmol) e iodeto de cobre (80 mg, 0,40 mmol). O processo de degaseificação/lavagem com Ar foi repetido duas vezes, e a mistura de reação foi aquecida a 133°C por 18 h sob argônio. A mistura foi resfriada, diluída com 15% solução de hidróxido de amônio concentrado em metanol (25mL) e agitada a temperatura ambiente por 30 min. A reação foi adicionalmente diluída com CH_2Cl_2 (75mL) e filtrada em sílica-gel e concentrada. O concentrado foi diluído com CH_2Cl_2 e lavado com H_2O (25 mL) e salmoura (3 × 50mL). Os orgânicos combinados foram secos sobre Na_2SO_4 , filtrados e concentrados sob pressão reduzida até a secura. O material bruto foi purificado por cromatografia rápida (sílica-gel, (1:1 de hexanos/EtOAc)/(10:1:0,1 de diclorometano/ metanol/hidróxido de amônio concentrado), 1:0 até 0:1) para proporcionar 75 mg de material bruto contendo o produto desejado. A mistura bruta foi dissolvida em uma mistura de diclorometano e metanol (1:1, 5 mL), tratada com TFA (2 mL) e agitada a temperatura ambiente por 30 min. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo foi neutralizado por cromatografia de troca iônica (coluna SCX-2, 5g). A purificação por TLC preparativa (sílica-gel, 10:1:0,1 de diclorometano/metanol/hidróxido de amônio concentrado) forneceu a base livre do composto do título (12 mg, 10%) como um espuma branca: ESI MS m/z 404 $[M + H]^+$. A base livre foi dissolvida em metanol (25 mL) e tratada com a solução de HCl (1,25 M em metanol, 0,1 mL, 0,13 mmol). A mistura de reação foi sonicada por 5 min a temperatura ambiente. A mistura foi concentrada, e o resíduo resultante foi liofilizado a partir de água (5 mL) para proporcionar o composto do título (14 mg, 8%) como um pó branco: 1H

RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,56 (br s, 2H), 7,61 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,50–7,37 (m, 6H), 6,14–6,12 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,46 (br s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,43 (br m, 2H), 2,94 (m, 2H); ESI MS m/z 404 $[M + H]^+$; HPLC (Método A) 95,7% (AUC), t_R = 14,8 min

5 Exemplo 142

Preparação de cloridrato de 4-(benzilóxi)-1-(2-etil-9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona

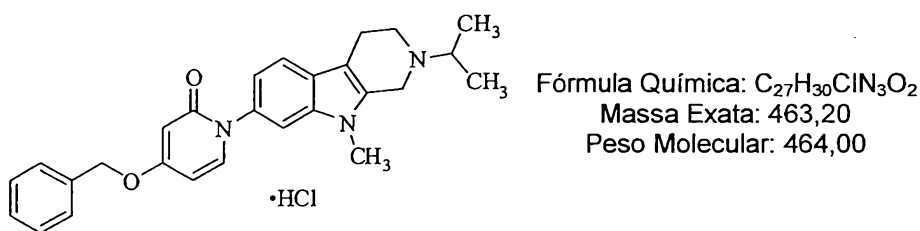


Fórmula Química: $C_{26}H_{28}ClN_3O_2$
 Massa Exata: 449,19
 Peso Molecular: 449,97

A uma solução de cloridrato de 4-(benzilóxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (120 mg, 0,28 mmol) em diclorometano/ácido acético (1% de ácido acético, 10 mL) foram adicionados sequencialmente acetaldeído (0,50 mL, 13 mmols) e $NaBH(OAc)_3$ (1,0g, 4,7 mmols). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente por 1h. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida (sílica-gel, (1:1 de hexanos/EtOAc)/(10:1:0,1 de diclorometano/metanol/hidróxido de amônio concentrado), 1:0 até 0:1) para fornecer 4-(benzilóxi)-1-(2-etil-9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona (120 mg, 72%) como um sólido branco. A base livre foi convertida ao sal de HCl usando HCl 1,25 M em metanol, fornecendo o composto do título (120 mg, 95%) como um sólido esbranquiçado: 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,57 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,54–7,34 (m, 7H), 6,97 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,10 (dd, J = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,45–3,18 (4H, sobreposição com pico de solvente), 3,26 (br m, 2H), 2,96 (m, 2H), 1,33 (br m, 3H); ESI MS m/z 414 $[M + H]^+$; HPLC (Método A) 95,7% (AUC), t_R = 14,6 min.

25 Exemplo 143

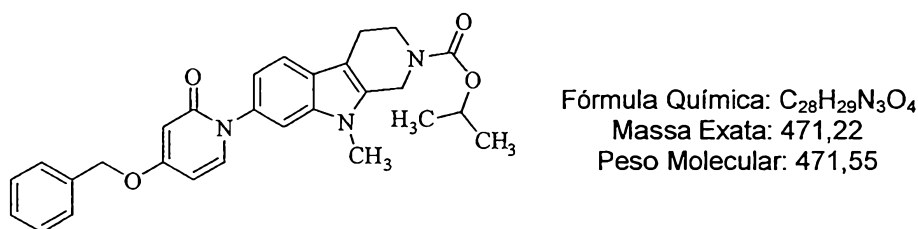
Preparação de cloridrato de 4-(benzilóxi)-1-(2-isopropil-9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona



2-Bromopropano (1,5 mL, 16 mmols) foi adicionado a uma mistura de cloridrato de 4-(benzilóxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona (138 mg, 0,327 mmol) e Cs_2CO_3 (1,2g, 3,7 mmols) em acetonitrila (25 mL). A mistura foi agitada a 55°C por 72 h. A mistura resultante foi resfriada, e o precipitado foi drenado. O licor-mãe foi concentrado sob vácuo. O resíduo foi purificado por TLC preparativa (sílica-gel, 10:1:0,1 de diclorometano/metanol/hidróxido de amônio concentrado) para proporcionar 4-(benzilóxi)-1-(2-isopropil-9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona. A base livre foi convertida ao sal de HCl usando HCl 1,25 M em metanol para fornecer o composto do título (26 mg, 19%) como um sólido esbranquiçado: 1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,50 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 4,5$ Hz, 2H), 7,52–7,38 (m, 6H), 7,01 (dd, $J = 4,5, 1,0$ Hz, 1H), 6,11 (dd, $J = 4,5, 1,0$ Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,60–4,53 (m, 2H), 3,78–3,70 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,40–3,28 (m, 1H), 3,18–2,98 (m, 2H), 1,44–1,39 (m, 6H); ESI MS m/z 428 $[M + H]^+$; HPLC (Método A) 95,7% (AUC), $t_R = 15,1$ min.

Exemplo 144

Preparação de 7-(4-(benzilóxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-9-metil-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-carboxilato de isopropila

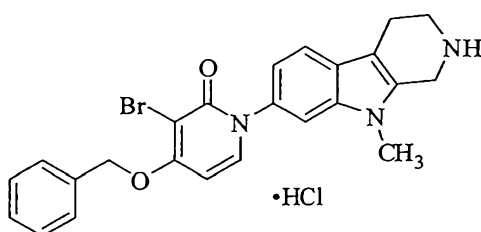


Seguindo o procedimento do Exemplo 143, o composto do título (12 mg, 8%) foi obtido como um produto como um pó esbranquiçado após liofilização a partir de acetonitrila/água: 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,50–7,32 (m, 7H), 6,99 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,90 (s, 1H),

6,34 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 5,05–5,00 (m, 1H), 4,72–4,58 (m, 2H), 3,79 (br m, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,82 (m, 2H), 1,42–1,32 (m, 6H); ESI MS m/z 472 $[M + H]^+$; HPLC (Método A) 95,7% (AUC), $t_R = 19,9$ min.

Exemplo 145

5 Preparação de cloridrato de 4-(benzilóxi)-3-bromo-1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridino-2(1H)-ona



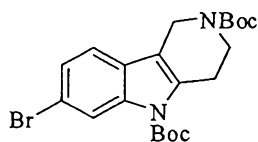
Fórmula Química: $C_{24}H_{23}BrClN_3O_2$
 Massa Exata: 499,07
 Peso Molecular: 500,82

2-Bromopropano (0,25 mL, 2,7 mmols) foi adicionado a uma solução de 4-(benzilóxi)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona em DMSO (5 mL). A mistura de reação foi agitada a 55°C por 3 d. A mistura foi diluída com a solução saturada de bicarbonato de sódio e extraída com diclorometano (3 × 50 mL). Os orgânicos combinados foram lavados com água e salmoura, secos sobre sulfato de sódio e concentrados sob pressão reduzida. A purificação por TLC preparativa (sílica-gel, 10:1:0,1 de diclorometano/metanol/hidróxido de amônio concentrado) forneceu a base livre do composto do título. A base livre foi convertida ao sal de HCl usando HCl 2,5 M em metanol para proporcionar, após liofilização a partir de acetonitrila/água, o composto do título (15 mg, 14%) como um sólido amarelo: 1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,71 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,53–7,30 (m, 6H), 7,05 (dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,62–3,55 (m, 2H), 3,22–3,02 (m, 2H); ESI MS m/z 465 $[M + H]^+$; HPLC (Método A) 95,7% (AUC), $t_R = 15,3$ min.

Exemplo 146

25 Preparação de dicloridrato de 4-(benzilóxi)-1-(2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona

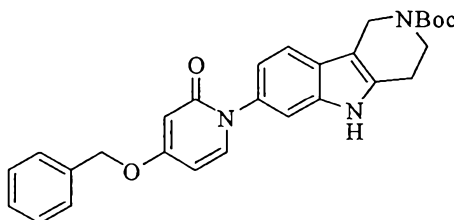
a) 7-bromo-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2,5-dicarboxilato de di-*terc*-butila



Fórmula Química: $C_{21}H_{27}BrN_2O_4$
 Massa Exata: 450,12
 Peso Molecular: 451,35

A uma solução de carboxilato de 7-bromo-3,4-di-hidro-1*H*-pirido [4,3-*b*]indol-2(5*H*)-*tert*-butila (1,00g, 2,85 mmols), Boc_2O (683 mg, 3,13 mols) e trietilamina (0,73 mL, 5,7 mmols) em cloreto de metileno (30 mL) foi adicionado DMAP (50 mg, 0,41 mmol) a temperatura ambiente, e a reação progrediu por 18 h. A mistura foi lavada com HCl 0,5 N, e a fase orgânica foi removida, seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada até a secura. O composto do título bruto (1,25g, 98%) foi recuperado como um sólido laranja: 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (br s, 1H), 7,34 (dd, $J = 8,2, 1,6$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,25$ Hz, 1H), 4,54 (br s, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,07 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,66 (s, 9H), 1,50 (s, 9H).

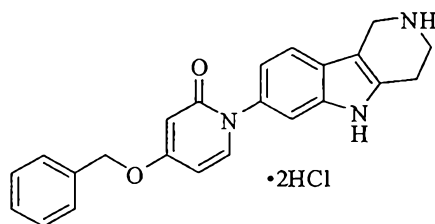
b) carboxilato de 7-(4-(benzilóxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3,4-di-hidro-1*H*-pirido [4,3-*b*]indol-2(5*H*)-*tert*-butila



Fórmula Química: $C_{28}H_{29}N_3O_4$
 Massa Exata: 471,22
 Peso Molecular: 471,55

Preparado a partir de 7-bromo-3,4-di-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-2,5-dicarboxilato de di-*tert*-butila (1,24g, 2,72 mmols) e 4-benziloxipiridona (547 mg, 2,72 mmols) de acordo com o procedimento do Exemplo 1 (etapa c). A purificação por cromatografia em coluna rápida (sílica-gel, hexanos/acetato de etila, 100:0 para 80:20 para 50:50 para 25:75 em seguida 0:100) deu o composto do título (155 mg, 10%) como um sólido amarelo: 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,40 (br s, 1H), 7,44–7,38 (m, 5H), 7,30 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,82 (dd, $J = 8,2, 1,4$ Hz, 1H), 6,12–6,09 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,46 (br s, 2H), 3,70 (br m, 2H), 2,54 (br m, 2H), 1,50 (s, 9H).

c) Dicloridrato de 4-(benzilóxi)-1-(2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)piridin-2(1*H*)-ona



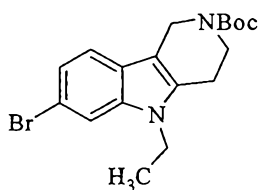
Fórmula Química: $C_{23}H_{23}Cl_2N_3O_2$
 Massa Exata: 443,12
 Peso Molecular: 444,35

Preparado a partir de carboxilato de 7-(4-(benzilóxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-terc-butila (150 mg, 0,32 mmol) de acordo com o procedimento do Exemplo 1 (etapa d). A purificação por cromatografia em coluna rápida (coluna ISCO de 4g eluindo com cloreto de metileno e uma mistura de metanol/amônia (10:1); gradiente de 100% de cloreto de metileno até 85% de cloreto de metileno por 30 min) forneceu a base livre como um sólido amarelo. Este foi convertido ao sal de bis-HCl (HCl 2 N/Et₂O em CH₂Cl₂) fornecendo o composto do título (36 mg, 26%) como um sólido amarelo: mp 240°C dec.; ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,65 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,42–7,36 (m, 4H), 7,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,39 (dd, J = 7,6, 2,5 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,64 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,20 (t, J = 6,1 Hz, 2H); ESI MS m/z 372 [M + H]⁺; HPLC (Método A) 95,0% (AUC), t_R = 12,2 min.

15 Exemplo 147

Preparação de dicloridrato de 4-(benzilóxi)-1-(5-etil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona

a) carboxilato de 7-bromo-5-etil-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-terc-butila

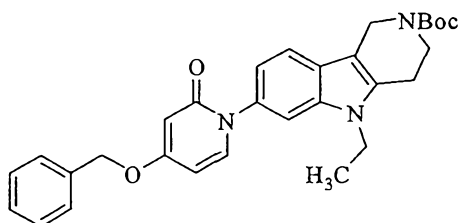


Fórmula Química: $C_{18}H_{23}BrN_2O_2$
 Massa Exata: 378,09
 Peso Molecular: 379,29

Preparado a partir de carboxilato de 7-bromo-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-terc-butila (500 mg, 1,43 mmol) de acordo com o procedimento do Exemplo 1 (etapa b). Este forneceu o composto do título (520 mg, 96%) como um sólido amarelo/laranja: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,36 (s, 1H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H),

3,96 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,76 (br m, 2H), 2,71 (br m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

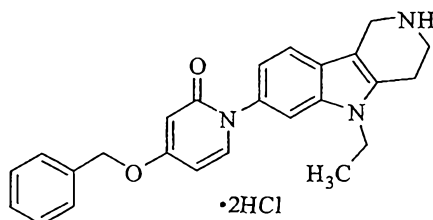
b) carboxilato de 7-(4-(benzilóxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-etil-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-*terc*-butila



Fórmula Química: $C_{30}H_{33}N_3O_4$
 Massa Exata: 499,25
 Peso Molecular: 499,60

5 Preparado a partir de carboxilato de 7-bromo-5-etil-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-*terc*-butila (500 mg, 1,32 mmol) e 4-benziloxipiridona (265 mg, 1,32 mmol), de acordo com o procedimento do Exemplo 1 (etapa c). A purificação por cromatografia rápida em coluna (sílica-gel, hexanos/EtOAc, 100:0 para 80:20 para 50:50 para 25:75 em seguida 0:100) deu
 10 o composto do título (317 mg, 48%) como um sólido amarelo: 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,44–7,37 (m, 5H), 7,32–7,29 (m, 2H), 7,04 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,10–6,03 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,66 (br s, 2H), 4,10 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,86 (br m, 2H), 2,84 (br m, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

15 c) Dicloridrato de 4-(benzilóxi)-1-(5-etil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona

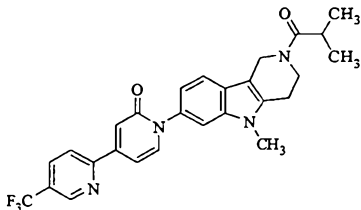
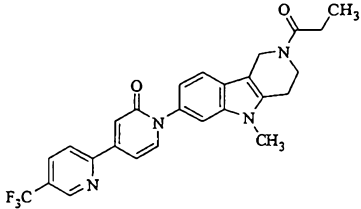
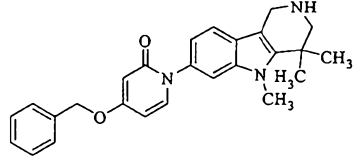
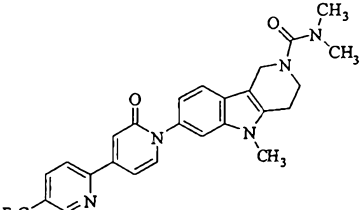
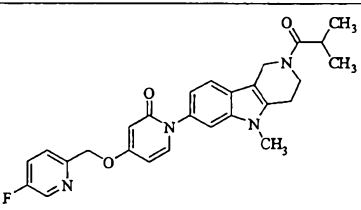
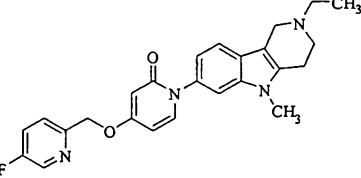


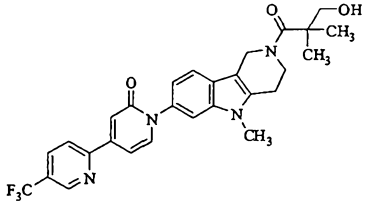
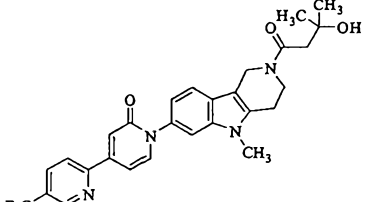
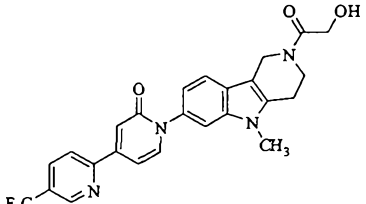
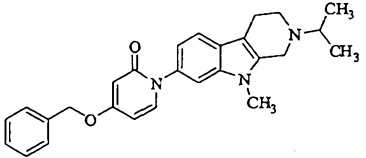
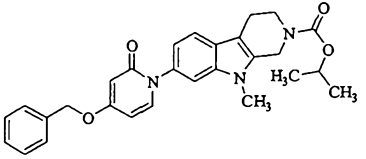
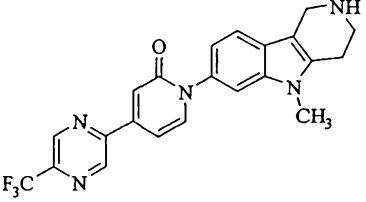
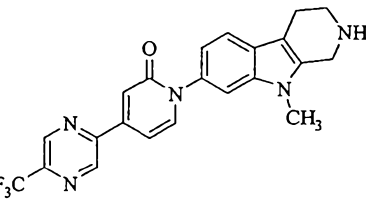
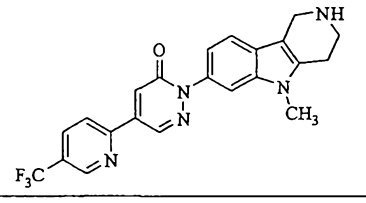
Fórmula Química: $C_{25}H_{27}Cl_2N_3O_2$
 Massa Exata: 471,15
 Peso Molecular: 472,41

Preparado a partir de 7-(4-(benzilóxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-5-etil-3,4-di-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxilato de *terc*-butila (315 mg, 0,631 mmol) de acordo com o procedimento do Exemplo 1 (etapa d) fornecendo o composto do título (207 mg, 74%) como um sólido amarelo: mp 176–181°C; 1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,83 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,62–7,57 (m, 2H), 7,45–7,40 (m, 5H), 7,09 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1H), 6,59 (dd, $J = 7,5, 2,3$ Hz, 1H), 6,36 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,23 (q, J

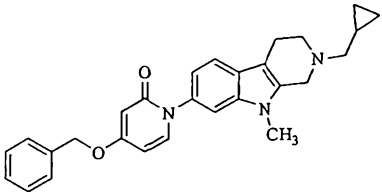
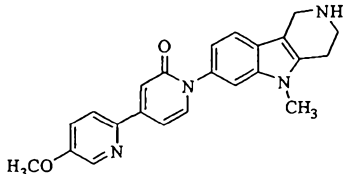
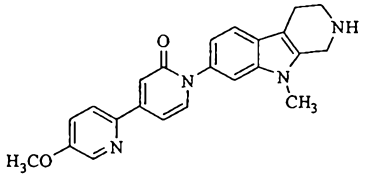
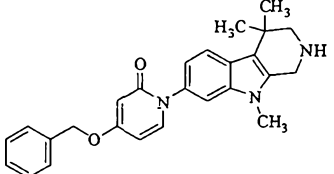
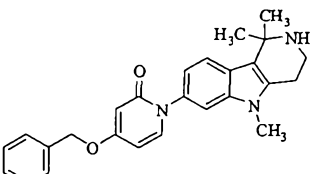
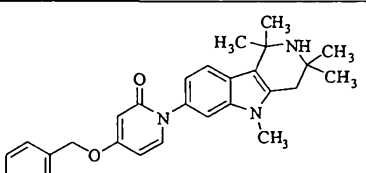
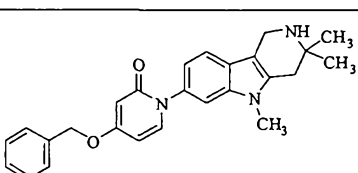
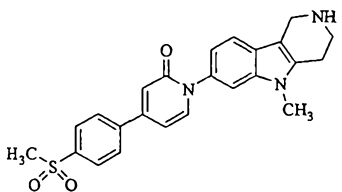
= 7,2 Hz, 2H), 3,68 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ESI MS m/z 400 $[M + H]^+$; HPLC (Método A) >99% (AUC), t_R = 13,2 min.

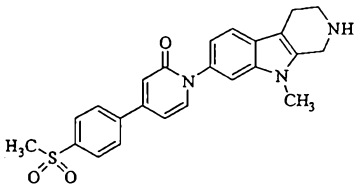
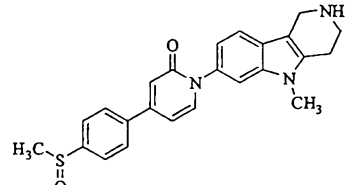
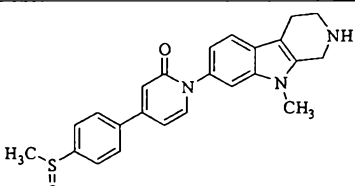
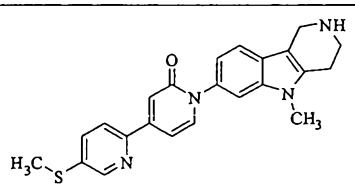
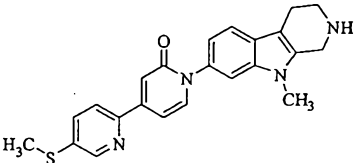
- De acordo com modalidades adicionais da invenção, são providos os seguintes compostos que podem ser sintetizados por analogia pelos métodos mostrados e descritos acima:

Nome	Estrutura
1-(2-isobutiril-5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)piridin-2(1H)-ona	
1-(5-metil-2-propionil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)piridin-2(1H)-ona	
4-(benzilóxi)-1-(4,4,5-trimetil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona	
N,N,5-trimetil-7-(2-oxo-4-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)piridin-1(2H)-il)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxamida	
4-((5-fluoropiridin-2-il)metóxi)-1-(2-isobutiril-5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)piridin-2(1H)-ona	
1-(2-etil-5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-((5-fluoropiridin-2-il)metóxi)piridin-2(1H)-ona	

Nome	Estrutura
1-(2-(3-hidróxi-2,2-dimetilpropanoil)-5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1 <i>H</i> -pirido[4,3- <i>b</i>]indol-7-il)-4-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)piridin-2(1 <i>H</i>)-ona	
1-(2-(3-hidróxi-3-metilbutanoil)-5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1 <i>H</i> -pirido[4,3- <i>b</i>]indol-7-il)-4-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)piridin-2(1 <i>H</i>)-ona	
1-(2-(2-hidroxiacetil)-5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1 <i>H</i> -pirido[4,3- <i>b</i>]indol-7-il)-4-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)piridin-2(1 <i>H</i>)-ona	
4-(benzilóxi)-1-(2-isopropil-9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>b</i>]indol-7-il)piridin-2(1 <i>H</i>)-ona	
7-(4-(benzilóxi)-2-oxopiridin-1(2 <i>H</i>)-il)-9-metil-3,4-di-hidro-1 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>b</i>]indol-2(9 <i>H</i>)-carboxilato de isopropila	
1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1 <i>H</i> -pirido[4,3- <i>b</i>]indol-7-il)-4-(5-(trifluormetil)pirazin-2-il)piridin-2(1 <i>H</i>)-ona	
1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>b</i>]indol-7-il)-4-(5-(trifluormetil)pirazin-2-il)piridin-2(1 <i>H</i>)-ona	
2-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1 <i>H</i> -pirido[4,3- <i>b</i>]indol-7-il)-5-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)piridazin-3(2 <i>H</i>)-ona	

Nome	Estrutura
2-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>b</i>]indol-7-il)-5-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)piridazin-3(2 <i>H</i>)-ona	
2-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1 <i>H</i> -pirido[4,3- <i>b</i>]indol-7-il)-5-(6-(trifluormetil)piridazin-3-il)piridazin-3(2 <i>H</i>)-ona	
2-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>b</i>]indol-7-il)-5-(6-(trifluormetil)piridazin-3-il)piridazin-3(2 <i>H</i>)-ona	
2-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1 <i>H</i> -pirido[4,3- <i>b</i>]indol-7-il)-5-(4-(trifluormetil)fenil)piridazin-3(2 <i>H</i>)-ona	
2-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>b</i>]indol-7-il)-5-(4-(trifluormetil)fenil)piridazin-3(2 <i>H</i>)-ona	
4-(benzilóxi)-1-(2-isobutil-5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1 <i>H</i> -pirido[4,3- <i>b</i>]indol-7-il)piridin-2(1 <i>H</i>)-ona	
4-(benzilóxi)-1-(2-isobutil-9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>b</i>]indol-7-il)piridin-2(1 <i>H</i>)-ona	
4-(benzilóxi)-1-(2-(ciclopropilmetil)-5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1 <i>H</i> -pirido[4,3- <i>b</i>]indol-7-il)piridin-2(1 <i>H</i>)-ona	

Nome	Estrutura
4-(benzilóxi)-1-(2-(ciclopropilmetil)-9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>b</i>]indol-7-il)piridin-2(1 <i>H</i>)-ona	
4-(5-metoxipiridin-2-il)-1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1 <i>H</i> -pirido[4,3- <i>b</i>]indol-7-il)piridin-2(1 <i>H</i>)-ona	
4-(5-metoxipiridin-2-il)-1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>b</i>]indol-7-il)piridin-2(1 <i>H</i>)-ona	
4-(benzilóxi)-1-(4,4,9-trimetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>b</i>]indol-7-il)piridin-2(1 <i>H</i>)-ona	
4-(benzilóxi)-1-(1,1,5-trimetil-2,3,4,5-tetra-hidro-1 <i>H</i> -pirido[4,3- <i>b</i>]indol-7-il)piridin-2(1 <i>H</i>)-ona	
4-(Benzilóxi)-1-(1,1,3,3,5-pentametil-2,3,4,5-tetra-hidro-1 <i>H</i> -pirido[4,3- <i>b</i>]indol-7-il)piridin-2(1 <i>H</i>)-ona	
4-(benzilóxi)-1-(3,3,5-trimetil-2,3,4,5-tetra-hidro-1 <i>H</i> -pirido[4,3- <i>b</i>]indol-7-il)piridin-2(1 <i>H</i>)-ona	
1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1 <i>H</i> -pirido[4,3- <i>b</i>]indol-7-il)-4-(4-(metilsulfonil)fenil)piridin-2(1 <i>H</i>)-ona	

<u>Nome</u>	<u>Estrutura</u>
1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-4-(4-(metilsulfonil)fenil)piridin-2(1H)-ona	
1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(4-(metilsulfinil)fenil)piridin-2(1H)-ona	
1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-4-(4-(metilsulfinil)fenil)piridin-2(1H)-ona	
1-(5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-pirido[4,3-b]indol-7-il)-4-(5-(metiltio)piridin-2-il)piridin-2(1H)-ona	
1-(9-metil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-pirido[3,4-b]indol-7-il)-4-(5-(metiltio)piridin-2-il)piridin-2(1H)-ona	

Ensaio de Ligação I para Receptor do Hormônio Concentrador de Melanina (MCH₁) Humano

A avaliação da afinidade de compostos para o receptor de MCH₁ humano foi realizada em células de Ovário de Hamster Chinês (CHO) transfectadas determinada em um ensaio de ligação de radioligante, conforme descrito em MacDonald *et al.*, "Molecular characterization of the melanin-concentrating hormone/receptor complex: identification of critical residues involved in binding e activation", Mol Pharmacol., 58:217 (2000). Homogenatos de membrana celular (5 µg de proteína) foram incubados por 60 min a 22°C com 0,1 nM de [¹²⁵I][Phe¹³,Tyr¹⁹]-MCH na ausência ou presença do composto teste em um tampão contendo 25 mM de Hepes/Tris (pH 7,4), 5 mM de MgCl₂, 1 mM de CaCl₂ e 0,5% de albumina sérica bovina (BSA). Ligação não específica foi determinada na presença de 0,1 µM de MCH. Após

a incubação, as amostras foram filtradas rapidamente sob vácuo em filtros de fibra de vidro (GF/B, Packard) e rinsadas várias vezes com um tampão resfriado em gelo contendo 25 mM de Hepes/Tris (pH 7,4), 500 mM de NaCl, 5 mM de $MgCl_2$, 1 mM de $CaCl_2$ e 0,1% de BSA usando um coletor de células de 96 amostras (Unifilter, Packard). Os filtros foram secos, em seguida contados por radioatividade em um contador de cintilação (Topcount, Packard) usando um coquetel de cintilação (Microscint 0, Packard).

Os resultados são expressos como um porcentual de inibição da ligação específica de radioligante controle. O valor de IC_{50} (concentração que causa metade da inibição máxima da ligação específica controle) e o coeficiente de Hill (n_H) foram determinados por análise de regressão não linear da curva de competição usando ajuste de curvas por equação de Hill. A constante de inibição (K_i) foi calculada a partir da equação de Cheng Prusoff: ($K_i = IC_{50}/(1+(L/K_D))$), onde L = concentração de radioligante no ensaio, e K_D = afinidade do radioligante pelo receptor).

Ensaio de Ligação II para Receptor do Hormônio Concentrador de Melanina (MCH_1) Humano

A avaliação da afinidade de compostos para o receptor de MCH_1 humano foi realizada usando 4-(3,4,5-tritritiobenzilóxi)-1-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indazol-5-il)piridin-2(1H)-ona e membranas preparadas a partir de células CHO-K1 estáveis expressando o receptor de MCH_1 humano obtido de Euroscreen (Batch 1138). Homogenatos de membrana celular (8,92 μ g de proteína) foram incubados por 60 min a 25°C com 1,4 nM do composto marcado com [3H] na ausência ou presença do composto teste em 50 mM de tampão Tris-HCl, pH 7,4. Ligação não específica foi determinada na presença de 50 μ M de 1-(5-(4-cianofenil)biciclo[3,1,0]hexan-2-il)-3-(4-flúor-3-(trifluormetil)fenil)-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)uréia. Após a incubação, as amostras foram filtradas rapidamente sob vácuo em filtros Skatron 11731, pré-embebidas em 0,5% de polietilenimina, e lavadas com 50 mM de tampão Tris-HCl, pH 7,4, resfriado em gelo (ajuste de lavagem 9,9,0) usando um coletor de células Skatron. Os filtros foram contados por radioatividade em um contador de cintilação líquida (Tri-Carb 2100TR, Packard) usando um

coquetel de cintilação (Ultima Gold MV, Perkin Elmer).

Os resultados são expressos como um percentual de inibição da ligação específica de radioligante controle. O valor de IC_{50} (concentração que causa metade da inibição máxima da ligação específica controle) e o coeficiente de Hill (n_H) foram determinados por análise de regressão não linear da curva de competição usando ajuste de curvas por equação de Hill. A constante de inibição (K_i) foi calculada a partir da equação de Cheng Prusoff: ($K_i = IC_{50}/(1+(L/K_D))$), onde L = concentração de radioligante no ensaio, e K_D = afinidade do radioligante pelo receptor).

10 Por métodos conforme descrito acima, os compostos listados na TABELA 1 foram sintetizados e testados para atividade biológica. Todos os compostos na TABELA 1 exibiram K_i inferior ou igual a 3,5 μM em ensaios de ligação I ou II a MCH₁.

TABELA 1

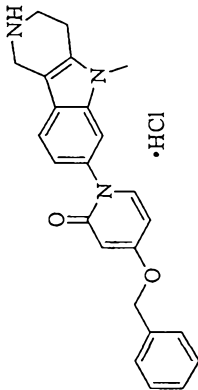
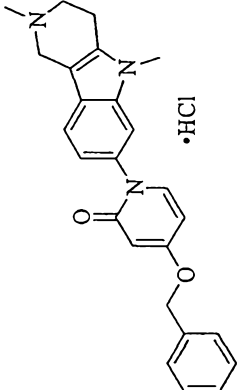
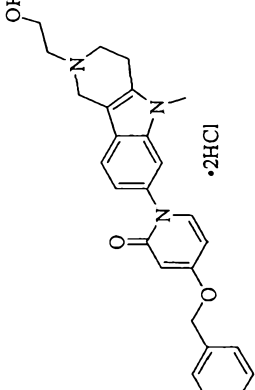
<u>Nº do Exemplo</u>	<u>Estrutura</u>	<u>Massa Spec.</u>	<u>Dados de ¹H RMN</u>
1		386	¹ H RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7,61–7,57 (2 x d, 2H), 7,47–7,46 (m, 3H), 7,43–7,40 (m, 2H), 7,37–7,34 (m, 1H), 7,05 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,33 (dd, J = 7,5, 2,7 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,67 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,20 (t, J = 6,1 Hz, 2H)
2		400	¹ H RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7,57 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 2H), 7,47–7,46 (m, 3H), 7,43–7,34 (m, 3H), 7,06 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 6,29 (dd, J = 7,6, 2,7 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,75 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,64–3,58 (m, 1H), 3,29–3,26 (m, 2H, parcialmente encoberto pelo solvente), 3,13 (s, 3H)
3		430	¹ H RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7,63 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 2H), 7,51–7,50 (m, 3H), 7,46–7,43 (m, 2H), 7,41–7,38 (m, 1H), 7,09 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,36 (dd, J = 7,6, 2,7 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,82 (d, 1H, parcialmente encoberto pelo solvente), 4,520 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,06–4,02 (m, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,70–3,68 (m, 1H), 3,55–3,51 (m, 2H), 3,33–3,31 (m, 2H, parcialmente encoberto pelo solvente)

TABELA 1 - Continuação

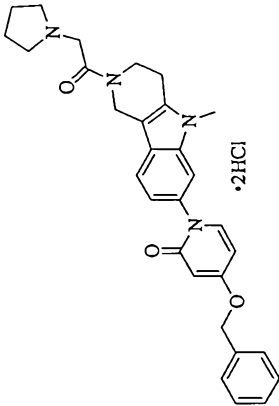
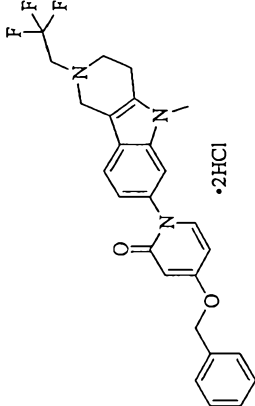
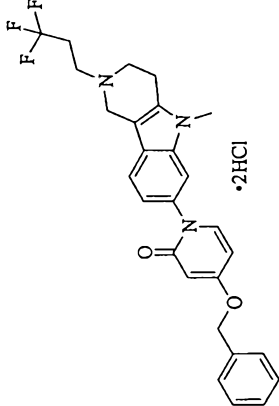
Nº do Exemplo	Estrutura	Massa Spec.	Dados de ^1H RMN
4		497	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,62 (dd, $J = 7,7, 1,9$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) 7,46–7,44 (m, 2H), 7,41–7,35 (m, 4H), 7,06 (dd, $J = 8,0, 1,7$ Hz, 1H), 6,36 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,90 (m, 1H, encoberto pelo solvente), 4,82 (s, 1H), 4,53 (d, $J = 14,2$ Hz, 2H), 4,09 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 3,91 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,89–3,86 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,20–3,18 (m, 2H), 3,05–3,03 (m, 1H), 2,99–2,97 (m, 1H), 2,12–2,10 (m, 2H), 2,08–2,05 (m, 2H)
5		468	^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,48 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,40–7,24 (m, 7H), 6,87 (dd, $J = 8,3, 1,9$ Hz, 1H), 6,19 (dd, $J = 7,6, 2,7$ Hz, 1H), 6,03 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,37 (q, $J = 9,7$ Hz, 2H), 3,15–3,14 (m, 2H, parcialmente encoberto pelo solvente), 2,87 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H)
6		482	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,66 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,52–7,51 (m, 3H), 7,48–7,45 (m, 2H), 7,43 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,11 (dd, $J = 8,3, 1,7$ Hz, 1H), 6,36 (dd, $J = 7,6, 2,7$ Hz, 1H), 6,19 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,96 (m, 6H, encoberto pelo solvente), 3,79–3,74 (m, 5H), 3,03–3,02 (m, 2H)

TABELA 1 - Continuação

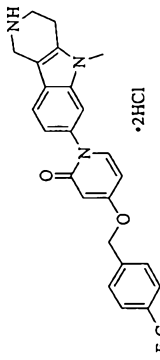
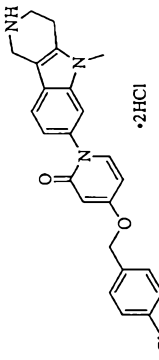
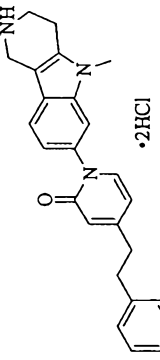
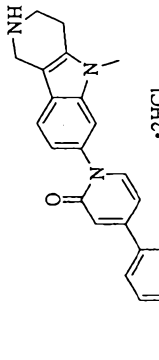
Nº do Exemplo	Estrutura	Massa Spec.	Dados de ^1H RMN
7		454	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,09 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 6,38 (dd, J = 7,6, 2,7 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,71 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,24 (t, J = 6,1 Hz, 2H)
8		420	^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,54 (br s, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,51 (s, 5H), 6,99 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,12 (dd, J = 7,8, 2,7 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,33 (br s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,52–3,48 (m, 2H), 3,12–3,08 (m, 2H)
9		384	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,70 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,33–7,26 (m, 4H), 7,22 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 6,59–6,56 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,70 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,24 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,04–3,01 (m, 2H), 2,98–2,95 (m, 2H)
10		424	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,95 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,14 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,68 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 6,1 Hz, 2H)

TABELA 1 - Continuação

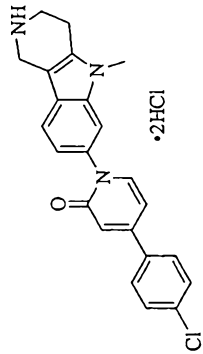
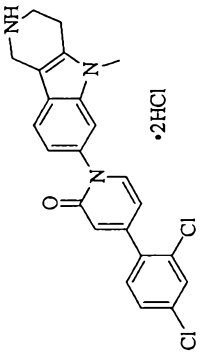
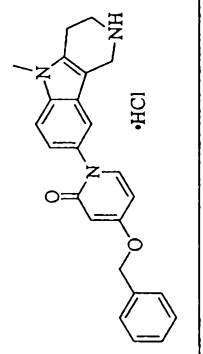
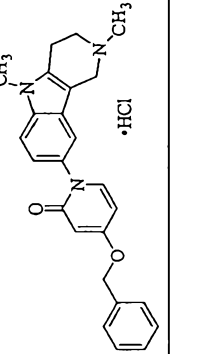
Nº do Exemplo	Estrutura	Massa Spec.	Dados de ^1H RMN
11	 •2HCl	390	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,80–7,78 (m, 3H), 7,66 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,58–7,57 (m, 3H), 7,16 (dd, $J = 8,3, 1,7$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,87 (dd, $J = 7,1, 1,9$ Hz, 1H), 6,17 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,72 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,25 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H)
12	 •2HCl	424	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,80 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,13 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,61 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,72 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,26 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H)
13	 •HCl	386	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,59 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,48–7,40 (m, 5H), 7,38–7,36 (m, 1H), 7,17 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 6,33 (dd, $J = 7,5, 2,5$ Hz, 1H), 6,16 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,67 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,21 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H)
14	 •HCl	400	^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,26 (s, 1H), 7,56–7,36 (m, 8H), 7,10 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 6,10 (dd, $J = 7,5, 3,0$ Hz, 1H), 5,97 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,58 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,97 (s, 3H)

TABELA 1 - Continuação

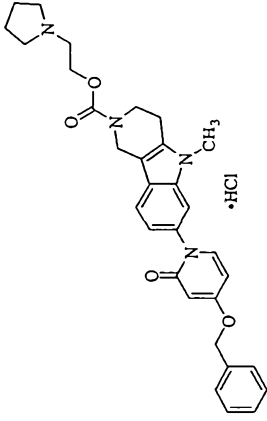
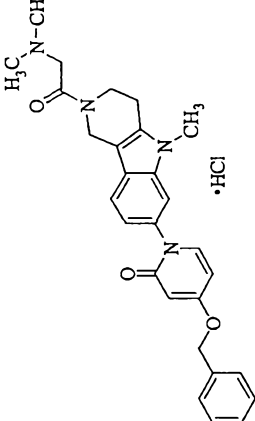
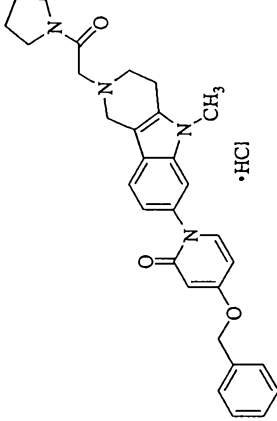
Nº do Exemplo	Estrutura	Massa Spec.	Dados de ^1H RMN
15		527	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,78–7,75 (m, 1H), 7,57–7,54 (m, 1H), 7,49–7,37 (m, 6H), 7,04–7,01 (m, 1H), 6,55–6,52 (m, 1H), 6,33–6,31 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,80–4,73 (m, 2H), 4,49–4,48 (m, 2H), 3,94–3,93 (m, 2H), 3,82–3,72 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,58–3,57 (m, 2H), 3,20–3,14 (m, 2H), 2,98–2,94 (m, 2H), 2,15–1,99 (m, 4H)
16		471	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,75–7,71 (m, 1H), 7,59–7,55 (m, 1H), 7,49–7,37 (m, 6H), 7,05–7,01 (m, 1H), 6,49–6,45 (m, 1H), 6,28–6,26 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,87 (br s, 1H), 4,69 (br s, 1H), 4,44–4,41 (m, 2H), 4,11–4,07 (m, 1H), 3,85–3,82 (m, 1H), 3,70 (2 x s, 3H), 3,06–2,92 (m, 2H), 2,97–2,94 (2 x s, 6H)
17		497	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,60 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49–7,35 (m, 6H), 7,06 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 6,33 (dd, J = 7,5, 3,0 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,80 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,00–3,98 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,68–3,65 (m, 1H), 3,54 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,49–3,45 (m, 2H), 3,35–3,33 (m, 2H), 2,05–1,92 (m, 4H)

TABELA 1 - Continuação

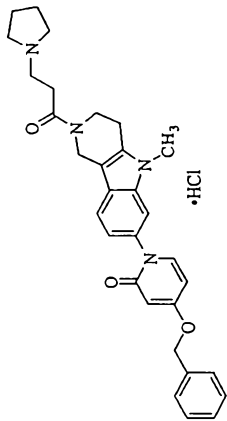
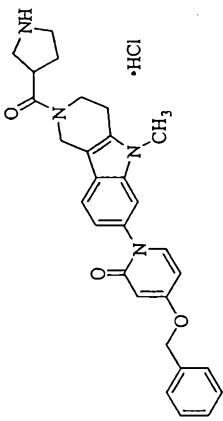
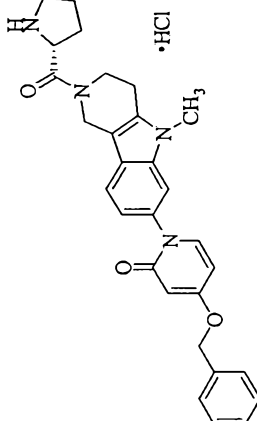
<u>Nº do Exemplo</u>	<u>Estrutura</u>	<u>Massa Spec.</u>	<u>Dados de ¹H RMN</u>
18		511	¹ H RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7,79–7,76 (m, 1H), 7,61–7,55 (m, 1H), 7,49–7,36 (m, 6H), 7,05–7,02 (m, 1H), 6,55–6,52 (m, 1H), 6,33–6,32 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,06 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,94 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,70–3,69 (m, 5H), 3,54–3,50 (m, 2H), 3,18–2,89 (m, 8H), 2,18–2,04 (m, 4H)
19		483	¹ H RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7,75–7,72 (m, 1H), 7,63–7,55 (m, 1H), 7,49–7,36 (m, 6H), 7,05–7,02 (m, 1H), 6,51–6,46 (m, 1H), 6,29–6,27 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,79–4,76 (m, 2H), 4,14–3,97 (m, 2H), 3,87–3,82 (m, 1H), 3,71–3,69 (m, 4H), 3,60–3,50 (m, 1H), 3,45–3,36 (m, 3H), 3,04–3,03 (m, 1H), 2,94–2,92 (m, 1H), 2,52–2,36 (m, 1H), 2,18–2,00 (m, 1H)
20		483	¹ H RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7,82–7,79 (m, 1H), 7,66–7,56 (m, 1H), 7,49–7,36 (m, 6H), 7,07–7,03 (m, 1H), 6,59–6,56 (m, 1H), 6,36 (dd, J = 5,0, 2,5 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,82–4,81 (m, 2H), 4,14–4,05 (m, 1H), 3,97–3,95 (m, 1H), 3,71–3,69 (2 x s, 3H), 3,58–3,34 (m, 3H), 3,07–2,94 (m, 2H), 2,70–2,57 (m, 1H), 2,17–1,85 (m, 3H)

TABELA 1 - Continuação

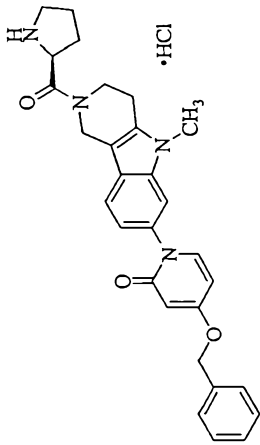
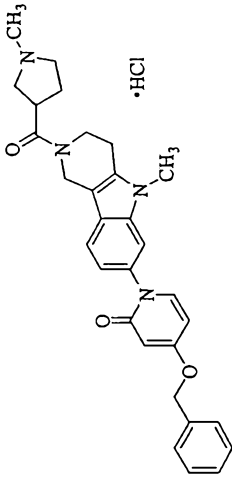
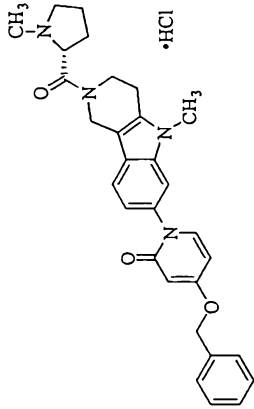
<u>Nº do Exemplo</u>	<u>Estrutura</u>	<u>Massa Spec.</u>	<u>Dados de ¹H RMN</u>
21		483	¹ H RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7,82–7,79 (m, 1H), 7,66–7,56 (m, 1H), 7,49–7,36 (m, 6H), 7,07–7,03 (m, 1H), 6,59–6,56 (m, 1H), 6,36 (dd, J = 5,0, 2,5 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,82–4,81 (m, 2H), 4,14–4,05 (m, 1H), 3,97–3,95 (m, 1H), 3,71–3,69 (2 x s, 3H), 3,58–3,34 (m, 3H), 3,07–2,94 (m, 2H), 2,70–2,57 (m, 1H), 2,17–1,85 (m, 3H)
22		497	¹ H RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7,61–7,33 (m, 8H), 7,02–6,98 (m, 1H), 6,29–6,27 (m, 1H), 6,12–6,11 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,79–4,76 (m, 2H), 4,09–3,97 (m, 2H), 3,81–3,79 (m, 1H), 3,69–3,67 (m, 4H), 3,49–3,42 (m, 1H), 3,22–3,16 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,92–2,91 (m, 1H), 2,81–2,78 (2 x s, 3H), 2,52–2,36 (m, 1H), 2,18–2,00 (m, 1H)
23		497	¹ H RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7,61–7,33 (m, 8H), 7,03–6,99 (m, 1H), 6,30 (dd, J = 7,5, 2,5 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,80–4,70 (m, 2H), 4,12–4,09 (m, 1H), 3,92–3,90 (m, 1H), 3,78–3,72 (m, 1H), 3,69–3,68 (2s, 3H), 3,49–3,42 (m, 1H), 3,28–3,20 (m, 1H), 3,07–3,00 (m, 2H), 2,96–2,94 (2s, 3H), 2,79–2,65 (m, 1H), 2,21–2,09 (m, 1H), 2,09–1,86 (m, 2H)

TABELA 1 - Continuação

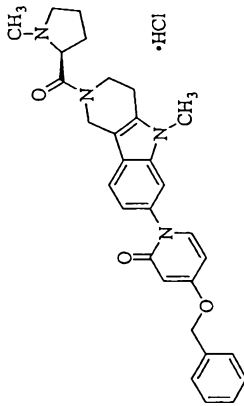
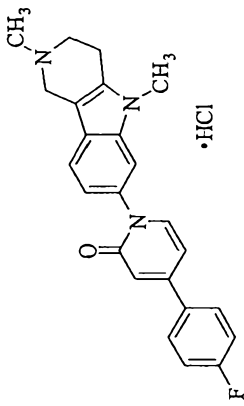
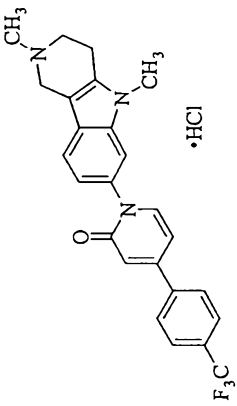
<u>Nº do Exemplo</u>	<u>Estrutura</u>	<u>Massa Spec.</u>	<u>Dados de ¹H RMN</u>
24		497	¹ H RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7,61–7,33 (m, 8H), 7,03–6,99 (m, 1H), 6,30 (dd, J = 7,5, 2,5 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,80–4,70 (m, 2H), 4,12–4,09 (m, 1H), 3,92–3,90 (m, 1H), 3,78–3,72 (m, 1H), 3,69–3,68 (2s, 3H), 3,49–3,42 (m, 1H), 3,28–3,20 (m, 1H), 3,07–3,00 (m, 2H), 2,96–2,94 (2 x s, 3H), 2,79–2,65 (m, 1H), 2,21–2,09 (m, 1H), 2,09–1,86 (m, 2H)
25		388	¹ H RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7,82–7,79 (m, 2H), 7,75 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,29–7,25 (m, 2H), 7,14 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,93–3,90 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,66–3,60 (m, 1H), 3,27 (m, 2H), 3,15 (s, 3H)
26		438	¹ H RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7,95 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,93–3,90 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,66–3,60 (m, 1H), 3,27 (m, 2H), 3,15 (s, 3H)

TABELA 1 - Continuação

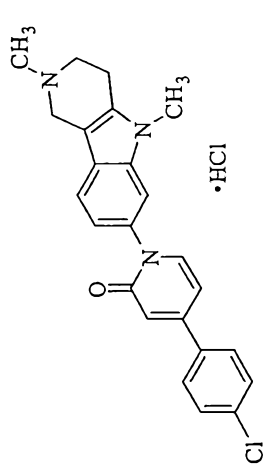
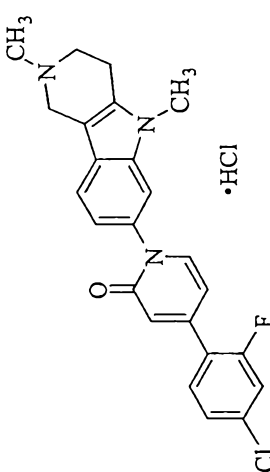
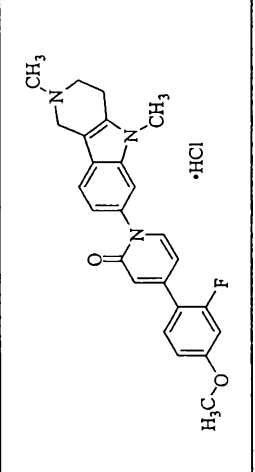
Nº do Exemplo	Estrutura	Massa Spec.	Dados de ^1H RMN
27		404	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,77–7,75 (m, 3H), 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,56–7,54 (m, 2H), 7,15 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,93–3,90 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,66–3,60 (m, 1H), 3,27 (m, 2H), 3,15 (s, 3H)
28		422	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,76 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,66–7,57 (m, 2H), 7,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,42–7,39 (m, 2H), 7,15 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,73–6,71 (m, 1H), 4,77 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,93–3,90 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,64–3,61 (m, 1H), 3,27 (m, 2H), 3,15 (s, 3H)
29		418	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,72 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,63–7,56 (m, 3H), 7,15 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 13,0, 2,0 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,76 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,94–3,90 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,66–3,60 (m, 1H), 3,27 (m, 2H), 3,15 (s, 3H)

TABELA 1 - Continuação

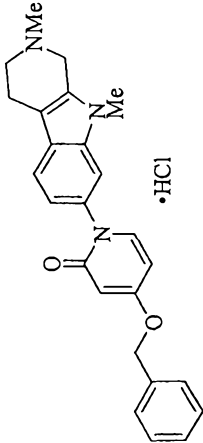
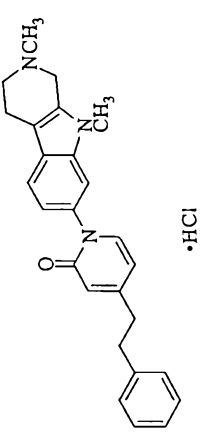
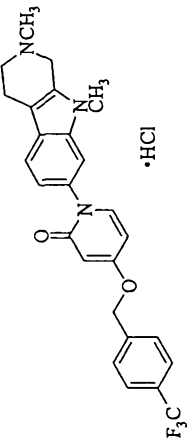
Nº do Exemplo	Estrutura	Massa Spec.	Dados de ^1H RMN
30		400	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,67–7,63 (m, 2H), 7,50–7,40 (m, 3H), 7,43–7,35 (m, 3H), 7,08 (dd, $J = 8,3, 1,6$ Hz, 1H), 6,40 (dd, $J = 7,5, 2,6$ Hz, 1H), 6,21 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,81–4,80 (m, 1H), 4,58 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 3,88–3,84 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,55–3,49 (m, 1H), 3,21–3,16 (m, 5H)
31		398	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,67–7,64 (m, 2H), 7,51 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,30–7,24 (m, 4H), 7,20–7,17 (m, 1H), 7,08 (dd, $J = 8,4, 1,9$ Hz, 1H), 6,56 (dd, $J = 6,9, 1,9$ Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,49 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 3,89–3,84 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,55–3,50 (m, 1H), 3,21–3,19 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,02–2,99 (m, 2H), 2,96–2,93 (m, 2H)
32		468	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,78–7,73 (m, 3H), 7,69–7,64 (m, 3H), 7,52 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,18–7,08 (m, 1H), 6,55–6,52 (m, 1H), 6,28 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,82–4,80 (m, 1H), 4,50 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 3,89–3,85 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,55–3,50 (m, 1H), 3,22–3,16 (m, 5H)

TABELA 1 - Continuação

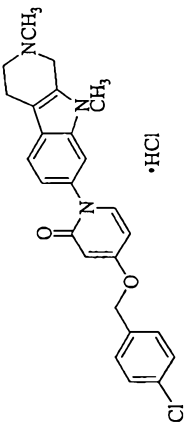
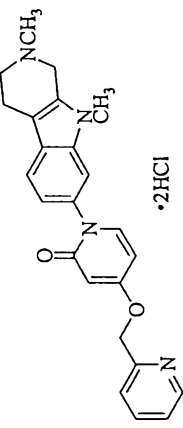
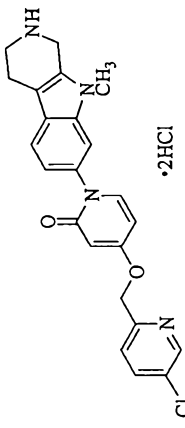
Nº do Exemplo	Estrutura	Massa Spec.	Dados de ^1H RMN
33		434	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,83 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,50–7,46 (m, 3H), 7,44–7,42 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 6,41 (dd, J = 7,6, 2,6 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,86–4,84 (m, 1H), 4,49 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,88–3,84 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,55–3,50 (m, 1H), 3,21–3,16 (m, 5H)
34		401	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,90 (dd, J = 5,8, 1,8 Hz, 1H), 8,65 (sobreposição ddd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,07 (sobreposição dd, J = 6,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 6,8, 1,8 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 7,6, 2,7 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,80 (m, 1H), 4,50 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,88–3,85 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,55–3,50 (m, 1H), 3,21–3,16 (m, 5H)
35		421	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,61 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 8,3, 3,8 Hz, 1H), 7,64–7,62 (m, 3H), 7,47 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 6,37 (dd, J = 7,6, 3,8 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,60 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,12 (t, J = 6,0 Hz, 2H)

TABELA 1 - Continuação

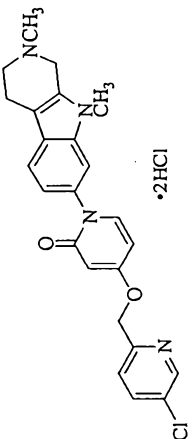
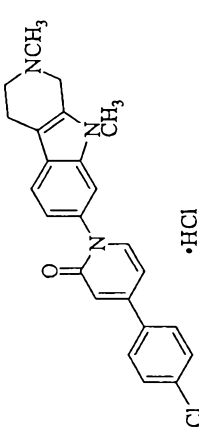
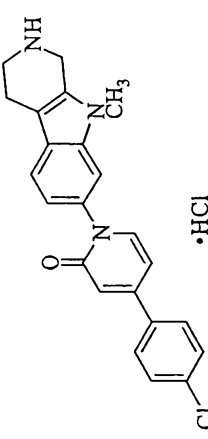
Nº do Exemplo	Estrutura	Massa Spec.	Dados de ^1H RMN
36	 •2HCl	435	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,68 (br s, 1H), 8,05 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,85–4,80 (m, 1H), 4,49 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,89–3,84 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,53–3,47 (m, 1H), 3,22–3,19 (m, 2H), 3,16 (s, 3H)
37	 •HCl	404	^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,0 (br s, 1H), 7,83 (dd, J = 6,8, 1,9 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,62–7,57 (m, 4H), 7,07 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 7,2, 2,1 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 15,2, 6,0 Hz, 1H), 3,74–3,68 (m, 4H), 3,48–3,38 (m, 1H), 3,10–2,99 (m, 5H)
38	 •HCl	390	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,78–7,75 (m, 3H), 7,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,55–7,53 (m, 3H), 7,13 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 7,1, 2,0 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,61 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,14 (t, J = 6,0 Hz, 2H)

TABELA 1 - Continuação

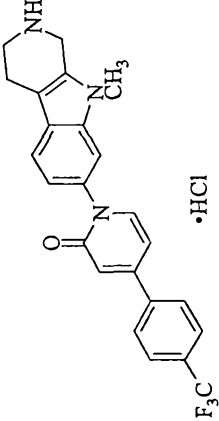
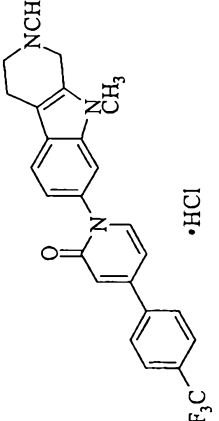
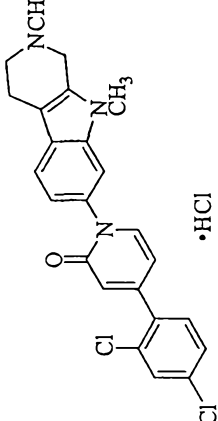
Nº do Exemplo	Estrutura	Massa Spec.	Dados de ^1H RMN
39	 •HCl	424	^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,87–7,80 (m, 3H), 7,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 7,2, 1,8 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,61 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,14 (t, J = 6,0 Hz, 2H)
40	 •HCl	438	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,96 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,85–7,83 (m, 3H), 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 7,1, 1,9 Hz, 1H), 4,87–4,86 (m, 1H), 4,51 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,90–3,86 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,57–3,51 (m, 1H), 3,23–3,20 (m, 2H), 3,17 (s, 3H)
41	 •HCl	438	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,77 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (sobreposição dd, J = 1,1 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,16 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 7,0, 1,9 Hz, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,50 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,89–3,85 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,56–3,55 (m, 1H), 3,23–3,20 (m, 2H), 3,16 (s, 3H)

TABELA 1 - Continuação

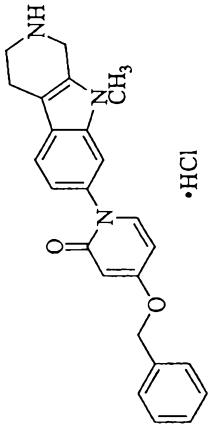
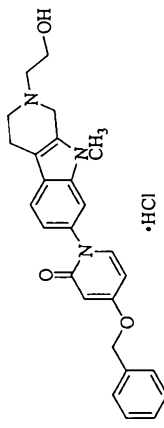
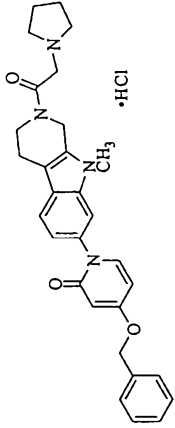
Nº do Exemplo	Estrutura	Massa Spec.	Dados de ^1H RMN
42		386	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,71 (br s, 2H), 7,56 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,50–7,47 (m, 3H), 7,44–7,41 (m, 2H), 7,38–7,37 (m, 1H), 6,99 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 6,11 (dd, J = 7,6, 2,8 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,42–3,41 (m, 2H), 2,98–2,97 (m, 2H)
43		430	^1H RMN (500 MHz, CD $_3$ OD) δ 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,47–7,46 (m, 3H), 7,42–7,39 (m, 2H), 7,36 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 6,33 (dd, J = 7,6, 2,6 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,81–4,79 (m, 1H), 4,59 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,01 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,97–3,94 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,58–3,50 (m, 3H), 3,21–3,16 (m, 2H)
44		497	^1H RMN (500 MHz, CD $_3$ OD) δ 7,86 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,2, 2,7 Hz, 1H), 7,51–7,50 (m, 3H), 7,46–7,43 (m, 2H), 7,41–7,40 (m, 1H), 7,08–7,06 (m, 1H), 6,63 (dd, J = 7,8, 2,6 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,93 (s, 1,3H), 4,77 (s, 0,7H), 4,56–4,55 (m, 2H), 4,04–4,02 (m, 0,6H), 3,81–3,78 (m, 3,4H), 3,76 (s, 3H), 3,24–3,19 (m, 2H), 2,79–2,97 (m, 1,3H), 2,92–2,85 (m, 0,7H), 2,22–2,19 (m, 2H), 2,11–2,19 (m, 2H)

TABELA 1 - Continuação

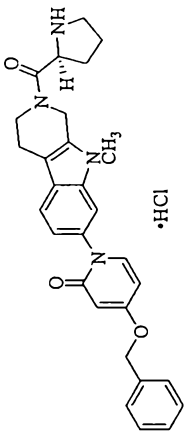
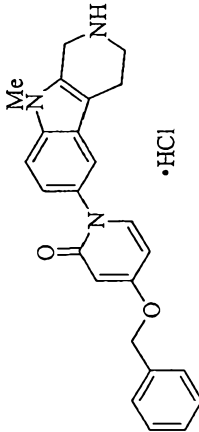
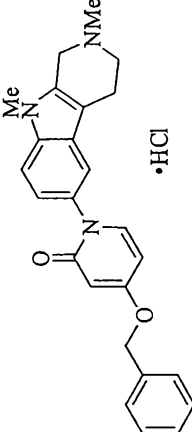
Nº do Exemplo	Estrutura	Massa Spec.	Dados de ^1H RMN
45		483	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,79 (dd, $J = 7,5, 1,4$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,49–7,46 (m, 3H), 7,44–7,46 (m, 2H), 7,39–7,36 (m, 1H), 7,04 (dd, $J = 8,3, 1,6$ Hz, 1H), 6,57–6,55 (m, 1H), 6,34 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,96–4,87 (m, 2H), 3,90–8,86 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,48–3,34 (m, 3H), 3,00–2,86 (m, 2H), 2,67–2,61 (m, 1H), 2,17–2,02 (m, 3H)
46		386	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,66 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,57–7,52 (m, 2H), 7,46 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,41 (sobreposição dd, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,6, 2,0$ Hz, 1H), 6,42 (dd, $J = 7,5, 2,7$ Hz, 1H), 6,22 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,58 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,10 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H)
47		400	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,56–7,53 (m, 2H), 7,51 (d, $J = 1,8, 1\text{H}$), 7,46 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,41 (sobreposição dd, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,6, 2,0$ Hz, 1H), 6,27 (dd, $J = 7,6, 2,7$ Hz, 1H), 6,11 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,64 (br s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,67 (br s, 2H), 3,18–3,13 (m, 5H)

TABELA 1 - Continuação

Nº do Exemplo	Estrutura	Massa Spec.	Dados de ^1H RMN
48		425	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9,06 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,69 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,22 (t, J = Hz, 2H)
49		405	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,70 (s, 1H), 8,00 (dt, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 7,91–7,88 (m, 2H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,11 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 7,5, 2,7 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,68 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 6,1 Hz, 2H)
50		426	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,54 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 7,2, 1,9 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,69 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 6,0 Hz, 2H)
51		421	^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,61 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 6,36 (dd, J = 7,6, 2,2 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,67 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 6,2 Hz, 2H)

TABELA 1 - Continuação

Nº do Exemplo	Estrutura	Massa Spec.	Dados de ^1H RMN
52		435	^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,96–7,92 (m, 1H), 7,61 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 6,34 (dd, J = 7,6, 2,6 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,75 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,95–3,85 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,63 (m, 1H), 3,31 (m sobreposição com solvente, 2H), 3,13 (s, 3H)
53		387	^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,88 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,01 (sobreposição dd, J = 6,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 6,44 (dd, J = 7,6, 2,7 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,68 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,21 (t, J = 6,2 Hz, 2H)
54		401	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,87 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,58 (sobreposição dd, J = 8,2 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,00 (sobreposição dd, J = 6,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,07 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,44 (dd, J = 7,5, 2,6 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,76 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,29–3,17 (m sobreposição com solvente, 2H), 3,13 (s, 3H)

TABELA 1 - Continuação

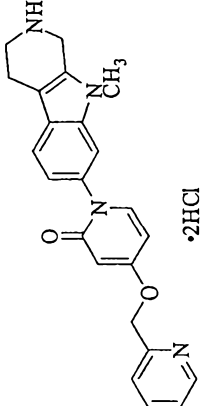
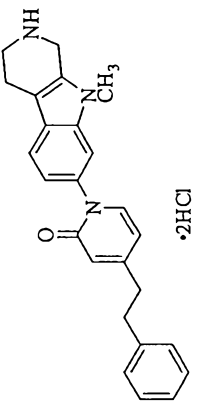
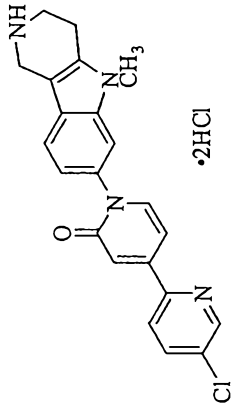
Nº do Exemplo	Estrutura	Massa Spec.	Dados de ^1H RMN
55		387	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,89 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,61 (sobreposição ddd, $J = 8,0$, 1,6 Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,02 (sobreposição dd, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J = 8,4$, 1,8 Hz, 1H), 6,44 (dd, $J = 7,6$, 2,7 Hz, 1H), 6,21 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,60 (t, $J = 6,0$, 2H), 3,13 (t, $J = 6,0$, 2H)
56		384	^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,67 (s, 2H), 7,59–7,52 (m, 3H), 7,35–7,27 (m, 4H), 7,24–7,17 (m, 1H), 7,01 (dd, $J = 7,4$, 2,0 Hz, 1H), 6,38–6,27 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,42 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,97–2,89 (m, 4H), 2,81–2,76 (m, 2H)
57		391	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,74 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J = 8,7$, 2,4 Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 8,5$, 1,8 Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 8,4$, 1,8 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,68 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,22 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H)

TABELA 1 - Continuação

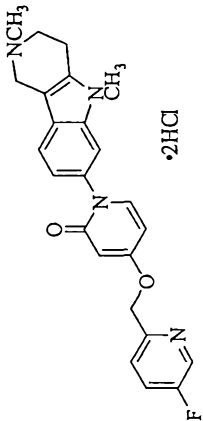
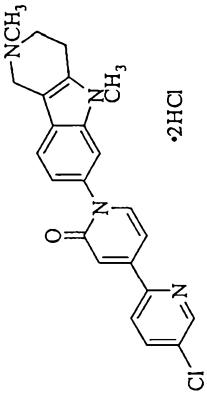
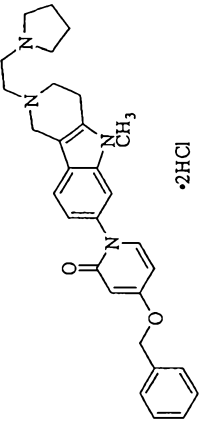
Nº do Exemplo	Estrutura	Massa Spec.	Dados de ^1H RMN
59		419	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,65 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,91 (so-breposição ddd, J = 9,6, 2,1 Hz, 1H), 7,83–7,20 (m, 2H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 7,5, 2,6 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,76 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,94–3,82 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,65–3,58 (m, 2H), 3,13 (s, 3H)
60		405	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,72 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 7,2, 1,8 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 4,80–4,72 (br m, 1H), 4,46–4,34 (m, 1H), 3,96–3,86 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,65–3,55 (br m, 1H), 3,28 (s, 2H), 3,14 (s, 3H)
61		483	^1H RMN (300 MHz, D_2O) δ 7,50 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,42–7,31 (m, 6H), 6,96 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 6,27 (dd, J = 7,7, 2,6 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,90 (s, 2H), 4,59 (br s, 2H), 3,81–3,59 (m, 8H), 3,55 (s, 3H), 3,20 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,18–3,05 (br m, 2H), 2,15–1,90 (m, 4H)

TABELA 1 - Continuação

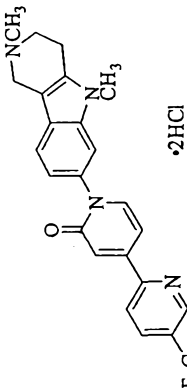
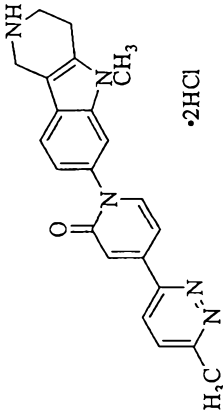
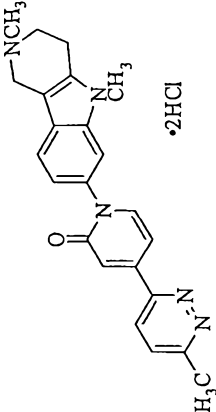
Nº do Exemplo	Estrutura	Massa Spec.	Dados de ^1H RMN
62	 •2HCl	439	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9,04 (s, 1H), 8,28 (dd, $J = 8,7, 1,9$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 7,1, 1,9$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 8,3, 1,7$ Hz, 1H), 4,80–4,71 (br m, 1H), 4,44–4,35 (br m, 1H), 3,96–3,86 (br m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,67–3,57 (br m, 1H), 3,28 (s, 2H), 3,14 (s, 3H)
63	 •2HCl	372	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 7,1, 1,9$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 8,3, 1,9$ Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,68 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,24 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,85 (s, 3H)
64	 •2HCl	386	^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,9 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,14–7,11 (m, 2H), 4,65 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 4,31 (dd, $J = 14,2, 7,5$ Hz, 1H), 3,81–3,74 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,55–3,45 (m, 1H), 3,26–3,15 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,72 (s, 3H)

TABELA 1 - Continuação

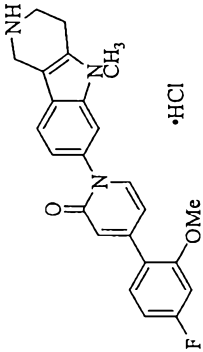
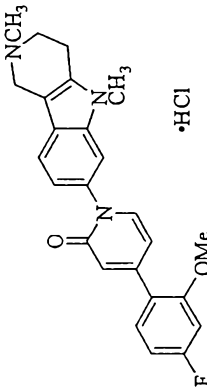
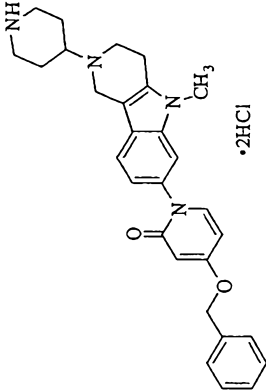
<u>Nº do Exemplo</u>	<u>Estrutura</u>	<u>Massa Spec.</u>	<u>Dados de ^1H RMN</u>
65		404	^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,56 (br s, 2H), 7,64 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,62–7,55 (m, 2H), 7,47 (dd, J = 8,4, 6,9 Hz, 1H), 7,12–7,06 (m, 2H), 6,90 (sobreposição ddd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 7,1, 1,8 Hz, 1H), 4,37–4,30 (br m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,56–3,45 (br m, 2H), 3,10 (t, J = 5,5 Hz, 2H)
66		418	^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,83 (br s, 1H), 7,65 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,4, 6,9 Hz, 1H), 7,12–7,10 (m, 1H), 7,08 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,91 (sobreposição ddd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 7,1, 1,6 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 14,2, 7,5 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,80–3,76 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,52–3,42 (m, 1H), 3,24–3,15 (m, 2H), 2,79 (d, J = 4,6 Hz, 3H)
67		469	^1H RMN (500 MHz, D $_2$ O) δ 7,56–7,53 (m, 2H), 7,48–7,40 (m, 6H), 7,02 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 6,33 (dd, J = 7,5, 2,4 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,63 (br s, 2H), 4,09–3,79 (br m, 2H), 3,69–3,53 (m, 6H), 3,26–3,23 (m, 2H), 3,14 (t, J = 12,8 Hz, 2H), 2,49 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 2,16–2,04 (m, 2H)

TABELA 1 - Continuação

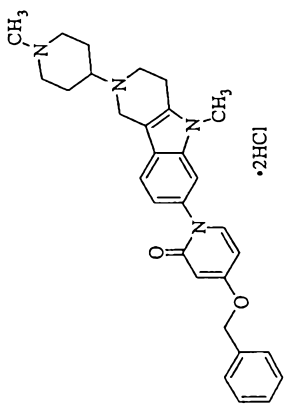
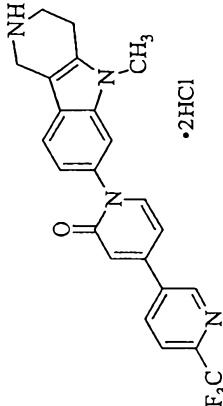
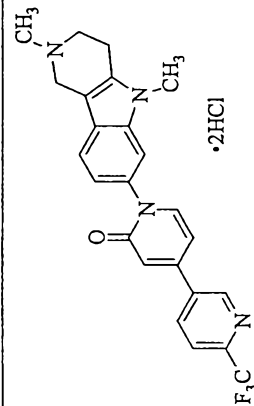
Nº do Exemplo	Estrutura	Massa Spec.	Dados de ^1H RMN
68		483	^1H RMN (500 MHz, D_2O) δ 7,56–7,52 (m, 2H), 7,48–7,38 (m, 6H), 7,02 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 6,33 (dd, J = 7,5, 2,6 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,85–3,83 (m, 2H), 3,74–3,71 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,26–3,14 (m, 5H), 2,89 (s, 3H), 2,55–2,50 (m, 2H), 2,19–2,12 (m, 2H)
69		425	^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 7,1, 2,0 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,68 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 6,2 Hz, 2H)
70		439	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9,09 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 7,1, 2,0 Hz, 1H), 4,79–4,37 (br m, 2H), 3,90–3,60 (br m, 5H), 3,30 (br m, 2H), 3,14 (s, 3H)

TABELA 1 - Continuação

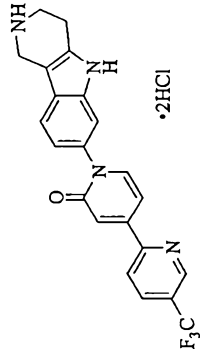
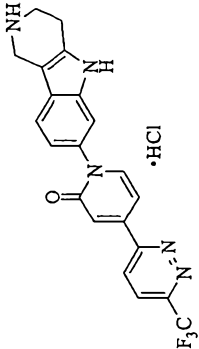
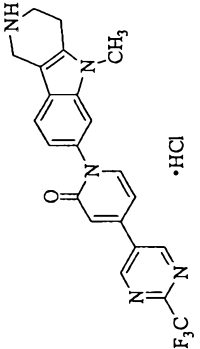
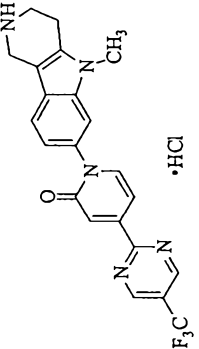
Nº do Exemplo	Estrutura	Massa Spec.	Dados de ^1H RMN
71		411	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9,04 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 7,1, 2,0 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,65 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,21 (t, J = 6,2 Hz, 2H)
72		412	^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,52 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 7,4, 2,0 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,65 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,21 (t, J = 6,2 Hz, 2H)
73		426	^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,51 (s, 2H), 9,37 (br s, 2H), 7,90 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,62–7,60 (m, 2H), 7,13 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 7,1, 2,0 Hz, 1H), 4,38–4,34 (br m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,56–3,50 (br m, 2H), 3,11 (t, J = 5,8 Hz, 2H)
74		426	^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,48 (s, 2H), 9,37 (br s, 2H), 7,89 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 4,41–4,31 (br m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,51–3,48 (br m, 2H), 3,10 (t, J = 5,6 Hz, 2H)

TABELA 1 - Continuação

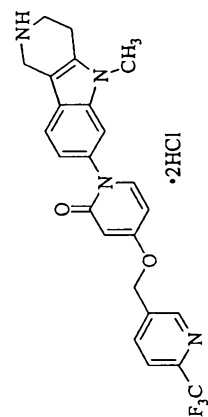
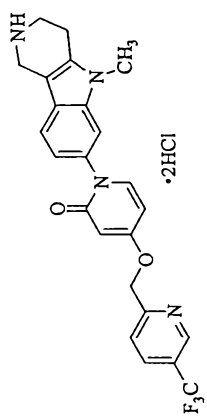
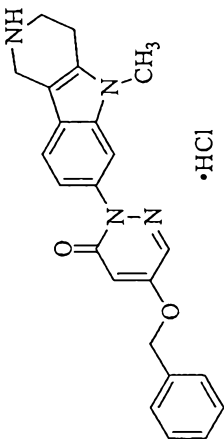
Nº do Exemplo	Estrutura	Massa Spec.	Dados de ^1H RMN
75	 <chem>Fc1ccc(cc1)COc2cc(C(=O)N3C=CC=C4C3=CC=C5C4=CC=C5N(C)CCN4)cc2</chem> $\cdot 2\text{HCl}$	455	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,54 (br s, 2H), 8,89 (s, 1H), 8,19 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 6,15 (dd, J = 7,5, 2,7 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,35–4,30 (br m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,53–3,47 (br m, 2H), 3,09 (t, J = 5,8 Hz, 2H)
76	 <chem>Fc1ccc(cc1)COc2cc(C(=O)N3C=CC=C4C3=CC=C5C4=CC=C5N(C)CCN4)cc2</chem> $\cdot 2\text{HCl}$	455	^1H RMN (300 MHz, CD $_3$ OD) δ 8,93 (s, 1H), 8,23 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 7,5, 2,7 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,67 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,20 (t, J = 6,1 Hz, 2H)
77	 <chem>Fc1ccc(cc1)COc2cc(C(=O)N3C=CC=C4C3=CC=C5C4=CC=C5N(C)CCN4)cc2</chem> $\cdot \text{HCl}$	387	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,23 (s, 2H), 7,96 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,51–7,48 (m, 2H), 7,46–7,42 (m, 2H), 7,40 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,52 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,09 (t, J = 5,8 Hz, 2H)

TABELA 1 - Continuação

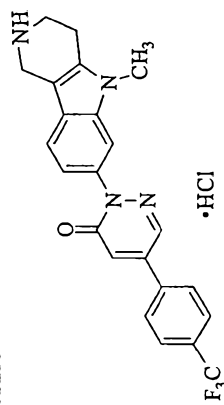
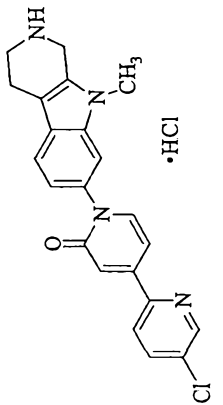
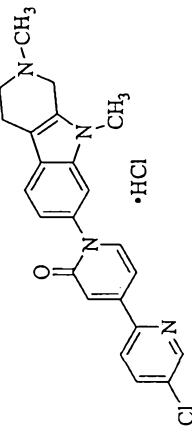
Nº do Exemplo	Estrutura	Massa Spec.	Dados de ^1H RMN
78		425	^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,37 (s, 2H), 8,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,13 (d, J = Hz, 2H), 7,93 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,58–3,48 (br m, 2H), 3,11 (t, J = 5,7 Hz, 2H)
79		391	^1H RMN (500 MHz, CD $_3$ OD) δ 8,73 (dd, J = 2,4, 0,6 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,5, 0,5 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 7,1, 2,0 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,61 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,14 (t, J = 6,1 Hz, 2H)
80		405	^1H RMN (500 MHz, CD $_3$ OD) δ 8,73 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,31 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 7,1, 1,8 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 4,65 (br s, 2H), 3,74 (m, 5H), 3,21 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,17 (s, 3H)

TABELA 1 - Continuação

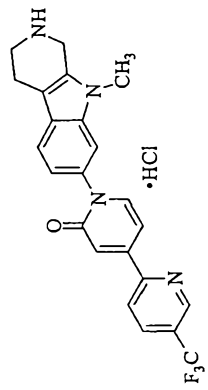
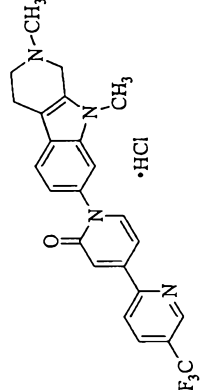
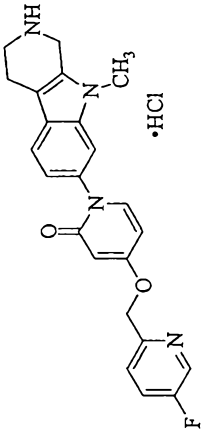
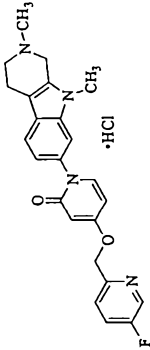
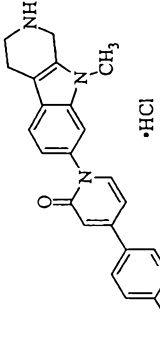
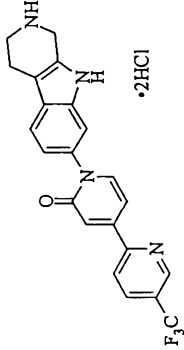
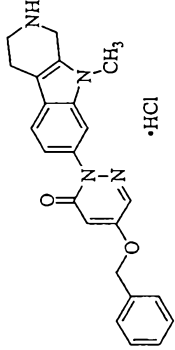
<u>Nº do Exemplo</u>	<u>Estrutura</u>	<u>Massa Spec.</u>	<u>Dados de ^1H RMN</u>
81		425	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9,05 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,3, Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,62 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 5,9 Hz, 2H)
82		439	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9,05 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,4, Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,6, 1H), 7,40 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 7,2, 1,9 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 3,87 (s, 1H), 3,75 (br s, 3H), 3,55 (br s, 1H), 3,21-3,17 (m, 5H)
84		405	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (s, 1H), 7,72-7,59 (m, 4H), 7,46 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 7,6, 2,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,60 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,12 (t, J = 5,8 Hz, 2H)

TABELA 1 - Continuação

Nº do Exemplo	Estrutura	Massa Spec.	Dados de ^1H RMN
85		419	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,72–7,59 (m, 4H), 7,47 (s, 1H), 7,06 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 7,6, 2,6 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,68 (m, 2H), 3,71 (m, 5H), 3,18 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,15 (s, 3H)
86		425	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 7,1, 2,0 Hz, 1H), 4,57 (br m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,62 (br m, 2H), 3,15 (br m, 2H)
87		411	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9,05 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 7,2, 1,9 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,63 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,14 (t, J = 6,1 Hz, 2H)
88		387	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,93 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,50–7,48 (m, 2H), 7,43 (so-breposição dd, J = 7,8 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,59 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,12 (t, J = 5,9 Hz, 2H)

100

TABELA 1 - Continuação

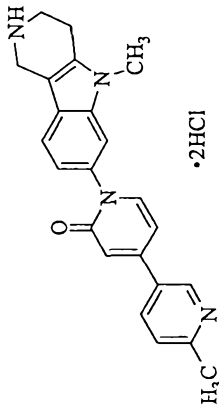
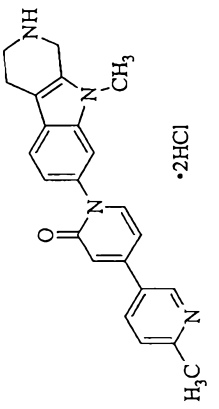
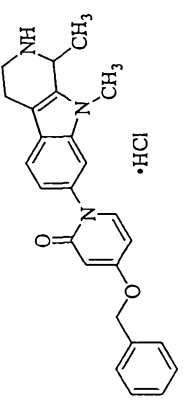
<u>Nº do Exemplo</u>	<u>Estrutura</u>	<u>Massa Spec.</u>	<u>Dados de ^1H RMN</u>
92	 •2HCl	371	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,80 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 8,1, 2,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 7,1, 2,0 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,52 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,62 (s, 3H)
93	 •2HCl	371	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 7,1, 2,0 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,46 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,04 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,62 (s, 3H)
94	 •HCl	400	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,79 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48–7,36 (m, 5H), 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,98 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,67–3,59 (m, 2H), 3,13–3,08 (m, 2H), 1,76 (d, J = 7,0 Hz, 3H)

TABELA 1 - Continuação

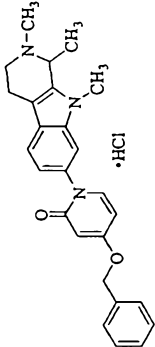
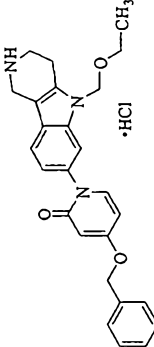
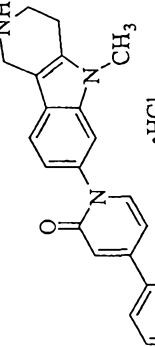
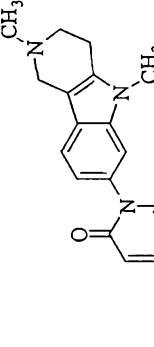
Nº do Exemplo	Estrutura	Massa Spec.	Dados de ^1H RMN
95		414	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,58–7,55 (m, 2H), 7,47–7,34 (m, 6H), 6,99 (d, J = 8,5, 1,0 Hz, 1H), 6,28 (dd, J = 7,5, 2,5 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,27 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,36–3,33 (m, 1H), 3,10–2,96 (m, 2H), 2,84–2,80 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,51 (d, J = 6,5 Hz, 3H)
96		430	^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,12 (s, 2H), 7,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,59–7,56 (m, 2H), 7,49–7,37 (m, 5H), 7,08–7,05 (m, 1H), 6,14–6,12 (m, 1H), 5,99 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,38 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,45–3,40 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 1,08–1,05 (m, 3H)
97		356	^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,26 (s, 2H), 7,79 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,55–7,50 (m, 3H), 7,10 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 4,37 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,54–3,53 (m, 2H), 3,10 (t, J = 6,0 Hz, 2H)
98		370	^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,46 (s, 1H), 7,80–7,74 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,56–7,52 (m, 4H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,70 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,68–4,65 (m, 1H), 4,34–4,30 (m, 1H), 3,82–3,79 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,53–3,51 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,00 (d, J = 4,0 Hz, 3H)

TABELA 1 - Continuação

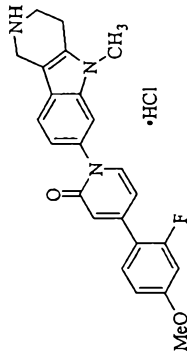
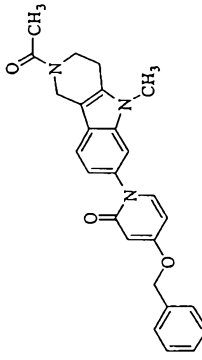
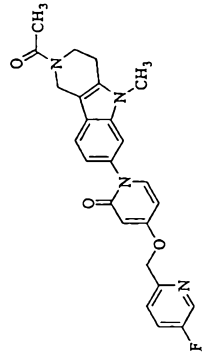
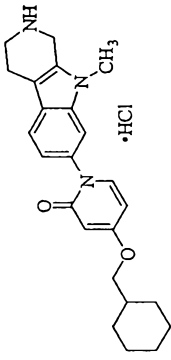
Nº do Exemplo	Estrutura	Massa Spec.	Dados de ^1H RMN
99		404	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,72 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,63–7,56 (m, 3H), 7,14 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 13,0, 2,5 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,77–6,75 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,68 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 6,0 Hz, 2H)
100		428	^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,53–7,36 (m, 6H), 7,32–7,30 (m, 2H), 7,06–7,00 (m, 1H), 6,09 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,07–6,04 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,82 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,03 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,84 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,90 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 2,84 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 2,24, 2,22 (2 x s, 3H)
101		447	^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,50 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,54–7,46 (m, 3H), 7,35 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,03 (ddd, J = 20, 8,0, 1,5 Hz, 1H), 6,15–6,08 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,83, 4,70 (2 x s, 2H), 4,04 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,85 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,65, 3,64 (2 x s, 3H), 2,91 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 2,85 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 2,23, 2,25 (2 x s, 3H)
102		392	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,67–7,65 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,92 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,63 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,15 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,92–1,74 (m, 6H), 1,39–1,19 (m, 5H)

TABELA 1 - Continuação

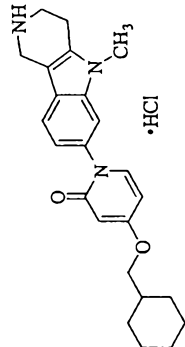
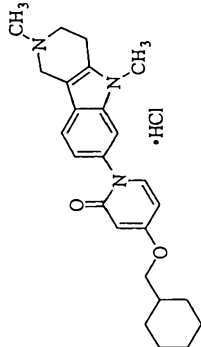
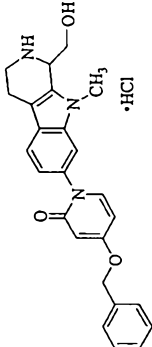
Nº do Exemplo	Estrutura	Massa Spec.	Dados de ^1H RMN
103		392	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,21 (s, 2H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,99 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 6,04 (dd, J = 7,5, 2,5 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,82 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,54–3,53 (m, 2H), 3,09 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 1,80–1,65 (m, 6H), 1,30–1,01 (m, 5H)
104		406	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,53 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 6,04 (dd, J = 7,5, 2,5 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 13 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 14, 7,5 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,80–3,78 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,51–3,47 (m, 1H), 3,18 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,98 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 1,80–1,65 (m, 6H), 1,30–1,01 (m, 5H)
105		416	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,48 (br s, 1H), 9,10 (br s, 1H), 7,56 (sobreposição dd, J = 8,5 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,49–7,41 (m, 4H), 7,40–7,36 (m, 1H), 7,01 (dd, J = 7,0, 1,5 Hz, 1H), 6,12 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,72 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,89–4,82 (m, 1H), 4,07–4,01 (m, 1H), 3,80–3,71 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,61–3,50 (m, 1H), 3,49–3,43 (m, 1H), 3,02–2,94 (m, 2H)

TABELA 1 - Continuação

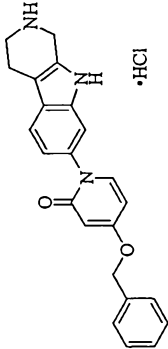
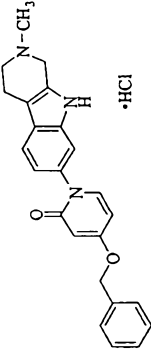
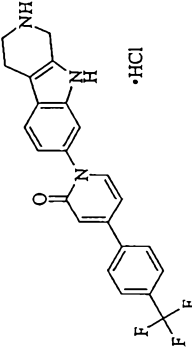
<u>Nº do Exemplo</u>	<u>Estrutura</u>	<u>Massa Spec.</u>	<u>Dados de ¹H RMN</u>
106		372	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,22 (s, 1H), 9,29 (br s, 2H), 7,54 (dd, J = 12,0, 8,0 Hz, 2H), 7,50–7,41 (m, 4H), 7,40–7,33 (m, 2H), 6,96 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 6,09 (dd, J = 7,5, 2,5 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,50–3,42 (m, 2H), 3,00–2,92 (m, 2H)
107		386	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,30 (s, 1H), 10,50–10,41 (m, 1H), 7,58–7,52 (m, 2H), 7,49–7,40 (m, 4H), 7,39–7,35 (m, 2H), 6,96 (br d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,09 (br d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,97 (br s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,60 (br d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 15,0, 7,5 Hz, 1H), 3,78–3,71 (m, 1H), 3,45–3,38 (m, 1H), 3,09–2,98 (m, 5H)
108		410	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,28 (s, 1H), 9,21 (br s, 2H), 8,01 (d J = 8,3 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,52–3,48 (m, 2H), 2,99 (t, J = 6,0 Hz, 2H)

TABELA 1 - Continuação

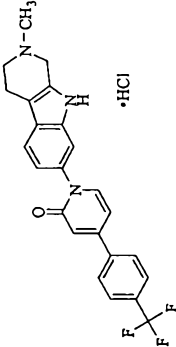
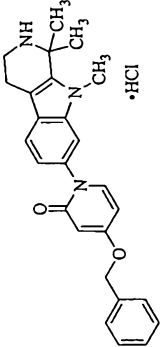
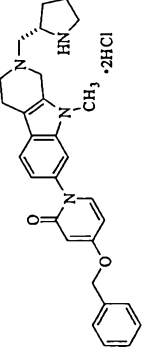
Nº do Exemplo	Estrutura	Massa Spec.	Dados de ^1H RMN
109		424	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,36 (s, 1H), 10,35 (br s, 1H), 8,02 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (br s, 1H), 7,07 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 7,0, 1,5 Hz, 1H), 4,62 (br d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,49–4,40 (m, 1H), 3,81–3,73 (m, 1H), 3,49–3,39 (m, 1H), 3,12–3,00 (m, 5H)
110		414	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,59 (s, 2H), 7,58–7,51 (m, 3H), 7,49–7,41 (m, 4H), 7,40–7,35 (m, 1H), 7,01 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 6,10 (dd, J = 7,5, 2,8 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,52–3,48 (m, 2H), 2,99 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,81 (s, 6H)
111		469	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,25 (br s, 1H), 7,56 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,54–7,40 (m, 6H), 7,39–7,34 (m, 1H), 7,04–6,93 (m, 1H), 6,11 (dd, J = 7,5, 2,5 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,98–3,45 (m, 11H), 3,39 (s, 1H), 3,30–3,21 (m, 2H), 2,25–2,10 (m, 1H), 2,05–1,74 (m, 2H), 1,73–1,60 (m, 1H)

TABELA 1 - Continuação

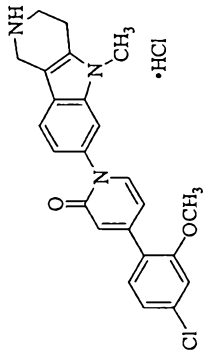
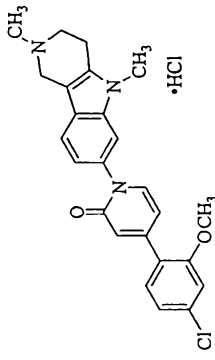
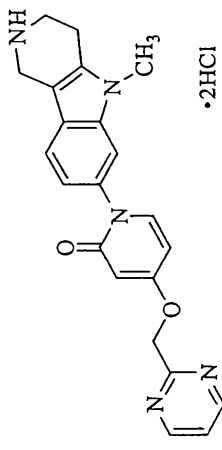
<u>Nº do Exemplo</u>	<u>Estrutura</u>	<u>Massa Spec.</u>	<u>Dados de ^1H RMN</u>
112	 •HCl	420	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,17 (br s, 2H), 7,65 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 4,37 (br s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,57–3,52 (m, 2H), 3,10 (t, J = 6,0 Hz, 2H)
113	 •HCl	434	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,15 (br s, 1H), 7,66 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 14,3, 6,0 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,86–3,79 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,55–3,47 (m, 1H), 3,24–3,15 (m, 2H), 3,01 (s, 3H)
114	 •2HCl	388	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,10 (br s, 2H), 8,88 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,58–7,52 (m, 4H), 6,99 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 6,14 (dd, J = 7,5, 2,5 Hz, 1H), 5,86 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,36 (br s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,57–3,52 (m, 2H), 3,11–3,05 (m, 2H)

TABELA 1 - Continuação

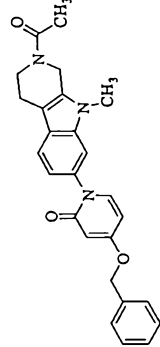
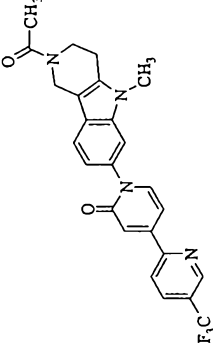
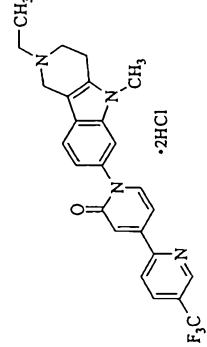
Nº do Exemplo	Estrutura	Massa Spec.	Dados de ^1H RMN
118		428	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,56 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,52–7,35 (m, 7H), 6,94 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 6,12–6,08 (m, 1H), 5,97 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,77–4,72 (m, 2H), 3,82–3,72 (m, 2H), 3,69–3,65 (m, 3H), 3,82–2,78 (m, 1,3H), 2,71–2,68 (m, 0,7H), 2,16 (s, 3H)
119		467	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,15 (s, 1H), 8,38 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,59–7,54 (m, 2H), 7,28 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,08–7,03 (m, 2H), 4,70 (s, 0,8H), 4,68 (s, 1,2H), 3,88 (t, J = 5,5 Hz, 0,8H), 3,83 (t, J = 5,5 Hz, 1,2 H), 3,67 (s, 3H), 2,97–2,91 (m, 1,2H), 2,86–2,81 (m, 0,8H), 2,15 (s, 1,8H), 2,13 (s, 1,2H)
120		453	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,16 (br s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,42–8,35 (m, 2H), 7,85 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 14,5, 8,0 Hz, 1H), 3,91–3,83 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,52–3,43 (m, 1H), 3,41–3,30 (m, 2H), 3,24–3,16 (m, 2H), 1,38 (t, J = 7,3 Hz, 3H)

TABELA 1 - Continuação

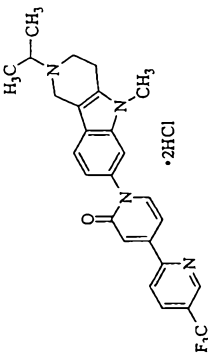
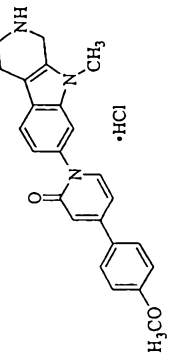
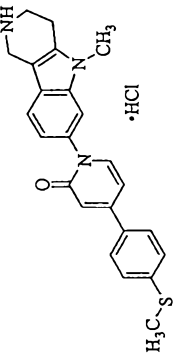
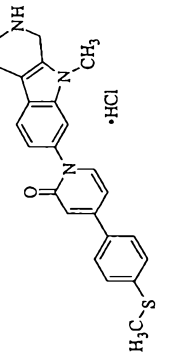
Nº do Exemplo	Estrutura	Massa Spec.	Dados de ^1H RMN
121		467	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,80 (br s, 1H), 9,15 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,42–8,35 (m, 2H), 7,85 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,48–4,40 (m, 1H), 3,90–3,82 (m, 1H), 3,78–3,70 (m, 4H), 3,51–3,42 (m, 1H), 3,38–3,15 (m, 2H), 1,45–1,36 (m, 6H)
122		386	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,43 (br s, 2H), 7,76 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,61–7,58 (m, 2H), 7,11–7,05 (m, 3H), 6,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 4,51–4,45 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,48–3,42 (m, 2H), 2,99 (t, J = 6,0 Hz, 2H)
123		402	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,27 (br s, 2H), 7,77–7,71 (m, 3H), 7,61–7,58 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,09 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 4,36 (br s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,56–3,51 (m, 2H), 3,10 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H)
124		402	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,32 (br s, 2H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,62–7,58 (m, 2H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,10 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 7,3, 2,0 Hz, 1H), 4,49 (br s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,60–3,32 (m, 2H), 2,99 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H)

TABELA 1 - Continuação

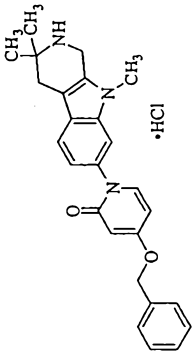
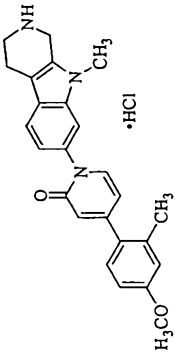
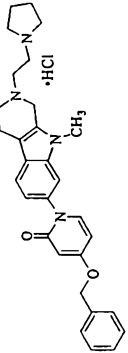
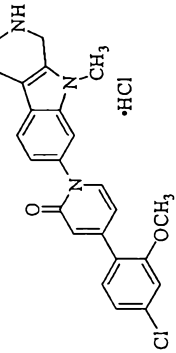
<u>Nº do Exemplo</u>	<u>Estrutura</u>	<u>Massa Spec.</u>	<u>Dados de ¹H RMN</u>
125		414	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,34 (br s, 2H), 7,57 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,53–7,50 (m, 2H), 7,49–7,41 (m, 4H), 7,40–7,35 (m, 1H), 6,99 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 6,11 (dd, J = 8,0, 2,5 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,50 (br s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,89 (s, 2H), 1,42 (s, 6H)
126		400	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,44 (br s, 2H), 7,67 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,34 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 4,89 (br s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,49–3,43 (m, 2H), 2,99 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H)
127		483	¹ H RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7,62–7,57 (m, 2H), 7,47–7,34 (m, 6H), 7,03 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 6,29 (dd, J = 7,5, 2,5 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,55–4,43 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,38–3,14 (m, 12H), 2,14 (m, 4H)
128		420	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,43 (br s, 2H), 7,65 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 7,0, 1,5 Hz, 1H), 4,49–4,47 (m, 2H), 3,87 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,47–3,43 (m, 2H), 3,00–2,97 (m, 2H)

TABELA 1 - Continuação

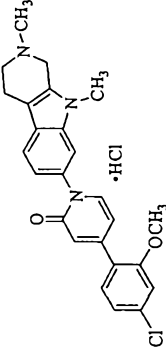
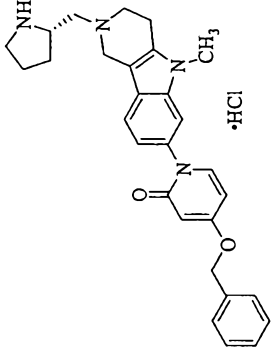
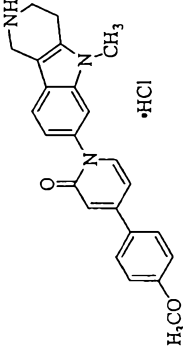
Nº do Exemplo	Estrutura	Massa Spec.	Dados de ^1H RMN
129		434	^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,82 (br s, 1H), 7,65 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,14–7,09 (m, 2H), 6,56 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,47 (dd, $J = 7,0$, 1,5 Hz, 1H), 4,79–4,76 (m, 1H), 4,53–4,42 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,72–3,68 (m, 4H), 3,42–3,40 (m, 1H), 3,08–3,06 (m, 2H), 3,00 (s, 3H)
130		469	^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,59–7,56 (m, 2H), 7,47–7,45 (m, 3H), 7,42–7,39 (m, 2H), 7,37–7,34 (m, 1H), 7,06 (dd, $J = 8,5$, 2,0 Hz, 1H), 6,29 (dd, $J = 7,5$, 2,5 Hz, 1H), 6,12 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,70–4,49 (br m, 2H), 4,28–4,26 (m, 1H), 3,75–3,73 (m, 7H), 3,46–3,43 (m, 2H), 3,34–3,33 (m, 2H), 2,46–2,43 (m, 1H), 2,21–2,08 (m, 2H), 1,91–1,86 (m, 1H)
131		386	^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,26 (br s, 2H), 7,76 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,70 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,60–7,57 (m, 2H), 7,09–7,06 (m, 3H), 6,73 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,68 (dd, $J = 7,5$, 2,0 Hz, 1H), 4,37–4,35 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,54–3,53 (m, 2H), 3,10 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H)

TABELA 1 - Continuação

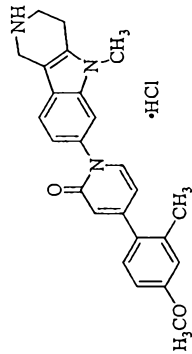
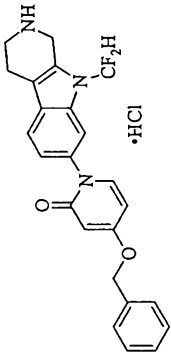
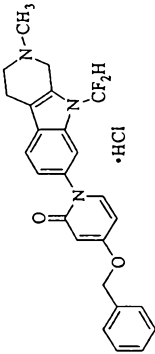
<u>Nº do Exemplo</u>	<u>Estrutura</u>	<u>Massa Spec.</u>	<u>Dados de ^1H RMN</u>
132		400	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,39 (br s, 2H), 7,67 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 8,0, 2,5 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,34 (dd, J = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 4,36–4,34 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,53–3,52 (m, 2H), 3,10 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H)
133		422	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,60 (br s, 2H), 8,11 (t, J = 58,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,48–7,36 (m, 5H), 7,22 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 6,14 (dd, J = 7,5, 2,5 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,52 (m, 2H), 3,49–3,48 (m, 2H), 2,99 (m, 2H)
134		436	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,89 (br s, 1H), 8,15 (t, J = 58,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,47–7,36 (m, 5H), 7,23 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 6,14 (dd, J = 7,6, 2,7 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,77 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,76–3,75 (m, 1H), 3,45–3,40 (m, 1H), 3,07–3,02 (m, 5H)

TABELA 1 - Continuação

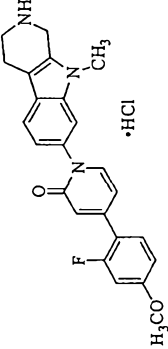
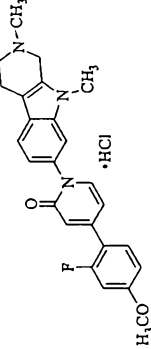
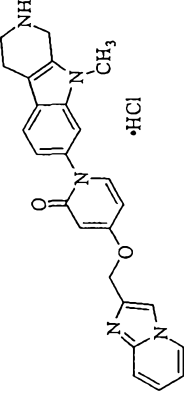
<u>Nº do Exemplo</u>	<u>Estrutura</u>	<u>Massa Spec.</u>	<u>Dados de ^1H RMN</u>
135		404	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,54 (s, 2H), 7,71 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,62–7,58 (m, 3H), 7,10 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 13,2, 2,4 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,53–6,52 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,45–3,44 (m, 2H), 3,00–2,97 (m, 2H)
136		418	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,71 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,63–7,59 (m, 3H), 7,11 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 13,2, 2,4 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,53–6,52 (m, 1H), 4,80–4,77 (m, 1H), 4,45–4,43 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,73 (br s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,42–3,34 (m, 1H), 3,07–3,06 (m, 2H), 3,00 (s, 3H)
137		426	^1H RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,81 (d, J = 7,0, 1,0 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,02–7,99 (m, 1H), 7,92 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,66–7,62 (m, 2H), 7,52–7,49 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,05 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,33 (dd, J = 7,5, 3,0 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,60 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,14–3,12 (m, 2H)

TABELA 1 - Continuação

<u>Nº do Exemplo</u>	<u>Estrutura</u>	<u>Massa Spec.</u>	<u>Dados de ¹H RMN</u>
138		440	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,91 (br s, 1H), 8,86 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,87–7,79 (m, 2H), 7,61 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,37–7,35 (m, 1H), 7,01 (dd, J = 8,5, 1,0 Hz, 1H), 6,15–6,11 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,77 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,43 (dd, J = 14,0, 6,0 Hz, 1H), 3,80–3,77 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,41–3,39 (m, 1H), 3,08–3,04 (m, 2H), 2,99 (s, 3H)
139		426	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,55 (br s, 2H), 9,01 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,97 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 6,13 (dd, J = 7,6, 2,7 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,46 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,44 (m, 2H), 2,97 (t, J = 5,7 Hz, 2H)
140		418	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,53–7,33 (m, 7H), 7,27 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 7,8, 2,4 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,79 (br s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,03–3,00 (m, 4H), 2,64 (s, 3H)

TABELA 1 - Continuação

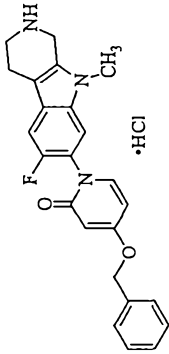
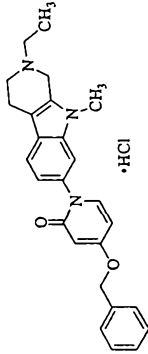
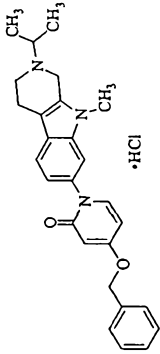
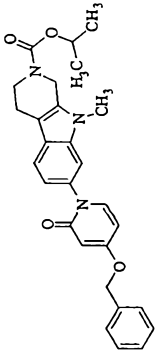
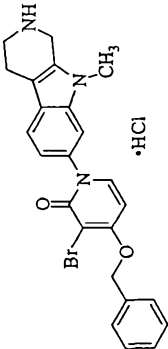
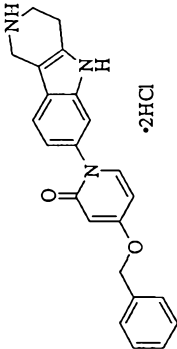
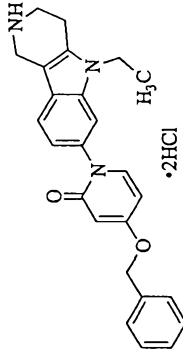
<u>Nº do Exemplo</u>	<u>Estrutura</u>	<u>Massa Spec.</u>	<u>Dados de ^1H RMN</u>
141		404	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,56 (br s, 2H), 7,61 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,50–7,37 (m, 6H), 6,14–6,12 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,46 (br s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,43 (br m, 2H), 2,94 (m, 2H)
142		414	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,57 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,54–7,34 (m, 7H), 6,97 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,10 (dd, J = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,45–3,18 (4H, sobreposição com pico de solvente), 3,26 (br m, 2H), 2,96 (m, 2H), 1,33 (br m, 3H)
143		428	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,50 (s, 1H), 7,56 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 7,52–7,38 (m, 6H), 7,01 (dd, J = 4,5, 1,0 Hz, 1H), 6,11 (dd, J = 4,5, 1,0 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,60–4,53 (m, 2H), 3,78–3,70 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,40–3,28 (m, 1H), 3,18–2,98 (m, 2H), 1,44–1,39 (m, 6H)
144		472	^1H RMN (500 MHz, CDCl ₃) δ 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,50–7,32 (m, 7H), 6,99 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,34 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 5,05–5,00 (m, 1H), 4,72–4,58 (m, 2H), 3,79 (br m, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,82 (m, 2H), 1,42–1,32 (m, 6H)

TABELA 1 - Continuação

<u>Nº do Exemplo</u>	<u>Estrutura</u>	<u>Massa Spec.</u>	<u>Dados de ¹H RMN</u>
145		465	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,4, Hz, 1H), 7,53–7,30 (m, 6H), 7,05 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,62–3,55 (m, 2H), 3,22–3,02 (m, 2H)
146		372	¹ H RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7,65 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,42–7,36 (m, 4H), 7,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,39 (dd, J = 7,6, 2,5 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,64 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,20 (t, J = 6,1 Hz, 2H)
147		400	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7,83 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,62–7,57 (m, 2H), 7,45–7,40 (m, 5H), 7,09 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 7,5, 2,3 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,23 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,68 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

Como compostos que se ligam fortemente a MCH_1 , espera-se que os compostos de fórmula I sejam eficazes na redução de obesidade.

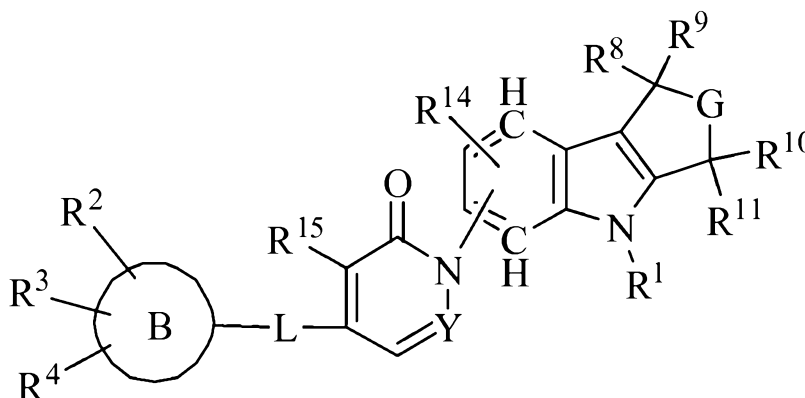
5 A presente invenção não está limitada aos compostos encontrados nos exemplos acima, e muitos outros compostos que estão incluídos no escopo da invenção também podem ser preparados usando os procedimentos expostos nos esquemas de síntese acima. A Preparação de compostos adicionais de fórmula (I) usando esses métodos será evidente para alguém de conhecimento ordinário das técnicas químicas.

10 A invenção foi descrita em detalhe com referência particular a algumas modalidades desta, mas será entendido por aqueles versados na técnica que variações e modificações podem ser efetuadas dentro do espírito e escopo da invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula

I:



(I)

em que

- 5 R^1 é H ou C_{1-6} alquila opcionalmente substituída;
 R^2 , R^3 , R^4 são, cada um independentemente, selecionados de H, -O- C_{1-6} alquila, -S- C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquila, halo, -CF₃, e -CN;
G é -CR¹²R¹³-NR⁵- ou -NR⁵-CR¹²R¹³;
 R^5 é H, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, heterociclo
10 opcionalmente substituído, -C(=O)-R⁶, -C(=O)-O-R⁷, ou -C(=O)-NR¹⁹R²⁰;
 R^6 e R^7 são cada C_{1-6} alquila opcionalmente substituída ou heterociclo opcionalmente substituído;
 R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{19} e R^{20} são cada independentemente selecionados a partir de H ou C_{1-6} alquila opcionalmente substituída;
15 R^{14} e R^{15} são cada independentemente H ou halogênio;
Y é CH ou N;
L é -CH₂-O-, -CH₂CH₂-, -CH=CH- ou uma ligação; e
B é arila ou heteroarila ou C_{3-8} cicloalquila;
em que o heterociclo é um anel monocíclico ou multicíclico de 3 a 18 membros
20 que consiste em átomos de carbono e um a 5 heteroátomos selecionados do grupo de nitrogênio, oxigênio e enxofre;
em que arila é um sistema de anel monocíclico, bicíclico ou tricíclico de 5 a 14

átomos de anel consistindo em átomos de carbono;

em que heteroarila é um sistema de anel aromático monocíclico, bicíclico ou tricíclico de 5 a 14 átomos de anel consistindo em átomos de carbono e um a três heteroátomos selecionados do grupo de nitrogênio, oxigênio e enxofre; e

5 em que substituintes opcionais são selecionados do grupo que consiste em alquila, halogênio, haloalquila, hidroxil, alcóxi inferior, carboxamido, ciano, carbonila, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, alquiltio, sulfóxido, sulfona, acilamino, amidino, fenila, benzila, heteroarila, fenóxi, benzilóxi e heteroarilóxi;

10 com a condição de que, quando L for uma ligação direta, B não pode ser heteroarila não substituída ou heteroarila monossustituída por flúor.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que G é $-\text{CH}_2-\text{NR}^5-$.

15 3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que G é $-\text{NR}^5-\text{CH}_2-$.

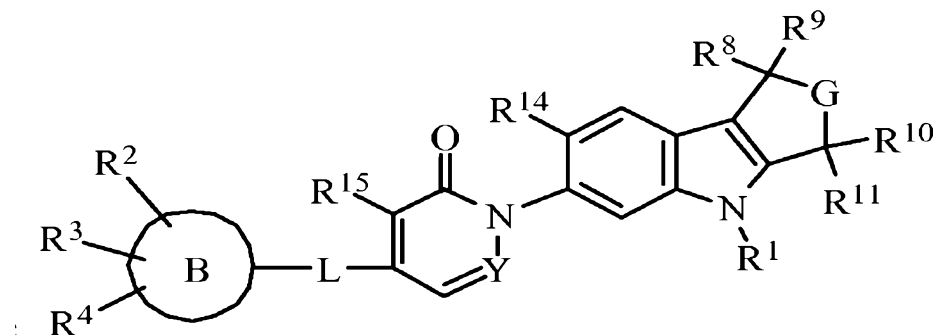
4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que R^5 é H.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20 3, caracterizado pelo fato de que R^5 é C_{1-6} alquila opcionalmente substituída selecionada de metila, etila, 2-propila, 2-hidroxietila, 2,2,2-trifluoretila, 3,3,3-trifluorpropila e 2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etila, 2-(pirrolidin-1-il)etila e (S)-pirrolidin-2-ilmetila.

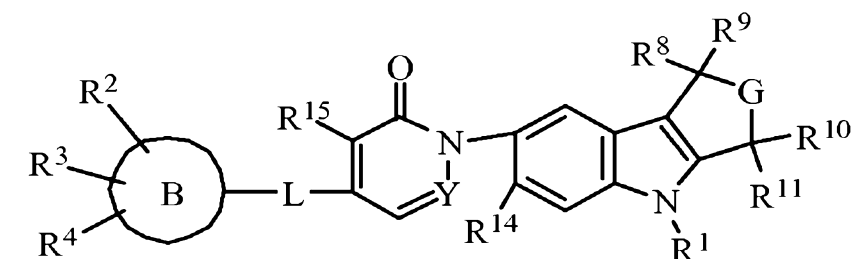
6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25 3, caracterizado pelo fato de que R^5 é $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^7$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, ou heterociclo opcionalmente substituído selecionado de piperidin-4-ila e 1-metilpiperidin-4-ila.

7. Composto de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que R^6 e R^7 são, cada um, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída 30 selecionada de metila e dimetilaminometila, ou heterociclo opcionalmente substituído selecionado de pirrolidin-3-ila, (R)-pirrolidin-2-ila, (S)-pirrolidin-2-ila, 1-metilpirrolidin-3-ila, (R)-1-metilpirrolidin-2-ila e (S)-1-metilpirrolidin-2-ila.

9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que o composto tem a estrutura



10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que o composto tem a estrutura



12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, em que L é -CH₂-O-.

13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que B é fenila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, ou ciclohexila.

14. Composto de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que B é piridin-2-ila, piridin-3-ila, piridazin-3-ila, pirimidin-5-ila ou pirimidin-2-ila.

15. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de que R^2 , R^3 e R^4 são, cada um, H.

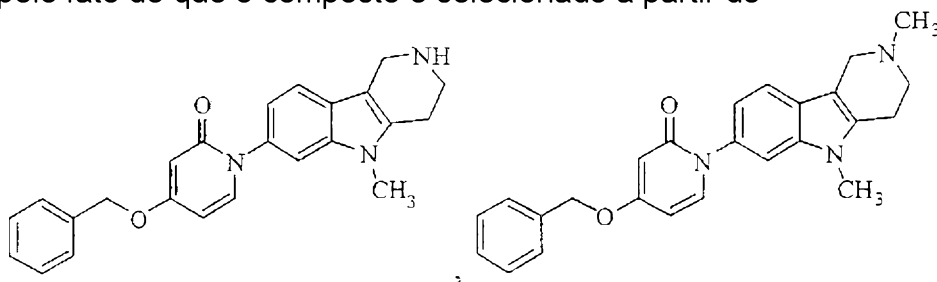
16. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de que pelo menos um de R^2 , R^3 e R^4 é H, e os outros de R^2 , R^3 e R^4 são selecionados de trifluormetila, cloro, flúor, metila, metóxi e metiltio.

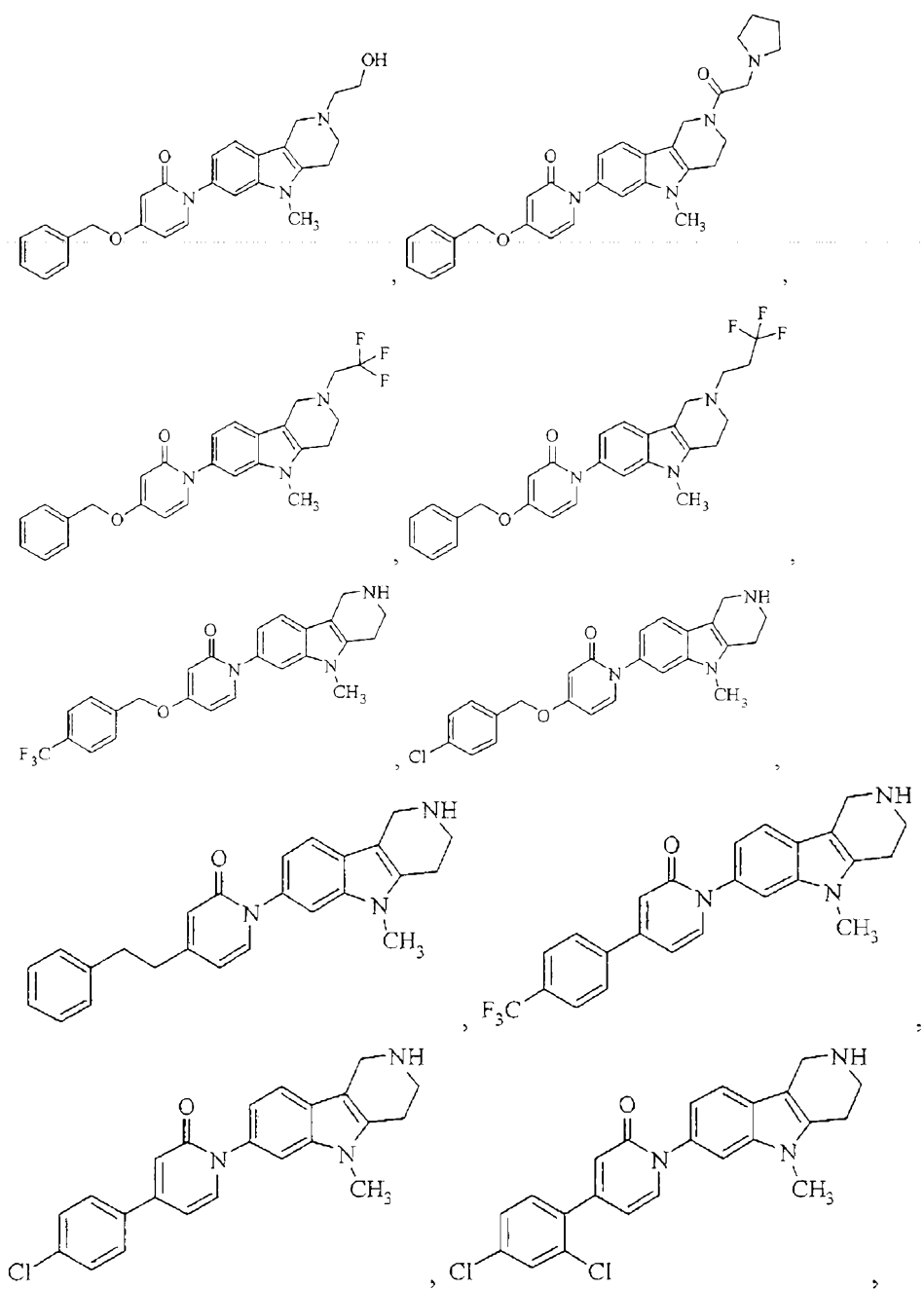
5 17. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de que B, junto com R^2 , R^3 e R^4 , é selecionado a partir de fenila, 4-trifluormetilfenila, 4-clorofenila, 2,4-diclorofenila, 4-fluorofenila, 4-cloro-2-fluorofenila, 2-flúor-4-metoxifenila, piridin-2-ila, 5-cloropiridin-2-ila, 5-(trifluorometil)piridin-2-ila, 5-fluoropiridin-2-ila, 6-(trifluorometil)piridazin-3-ila, 6-metilpiridazin-3-ila, 4-flúor-2-metoxifenila, 6-(trifluorometil)piridin-3-ila, 2-(trifluorometil)pirimidin-5-ila, 5-(trifluorometil)pirimidin-2-ila, 5-metilpiridin-2-ila, 6-metilpiridin-3-ila, ciclohexila, 4-cloro-2-metoxifenila, pirimidin-2-ila, imidazo[1,2-a]piridin-6ila, imidazo[1,2-a]piridin-2-ila, 4-metoxifenila, 4-metanotiofenila e 4-metóxi-2-metilfenila.

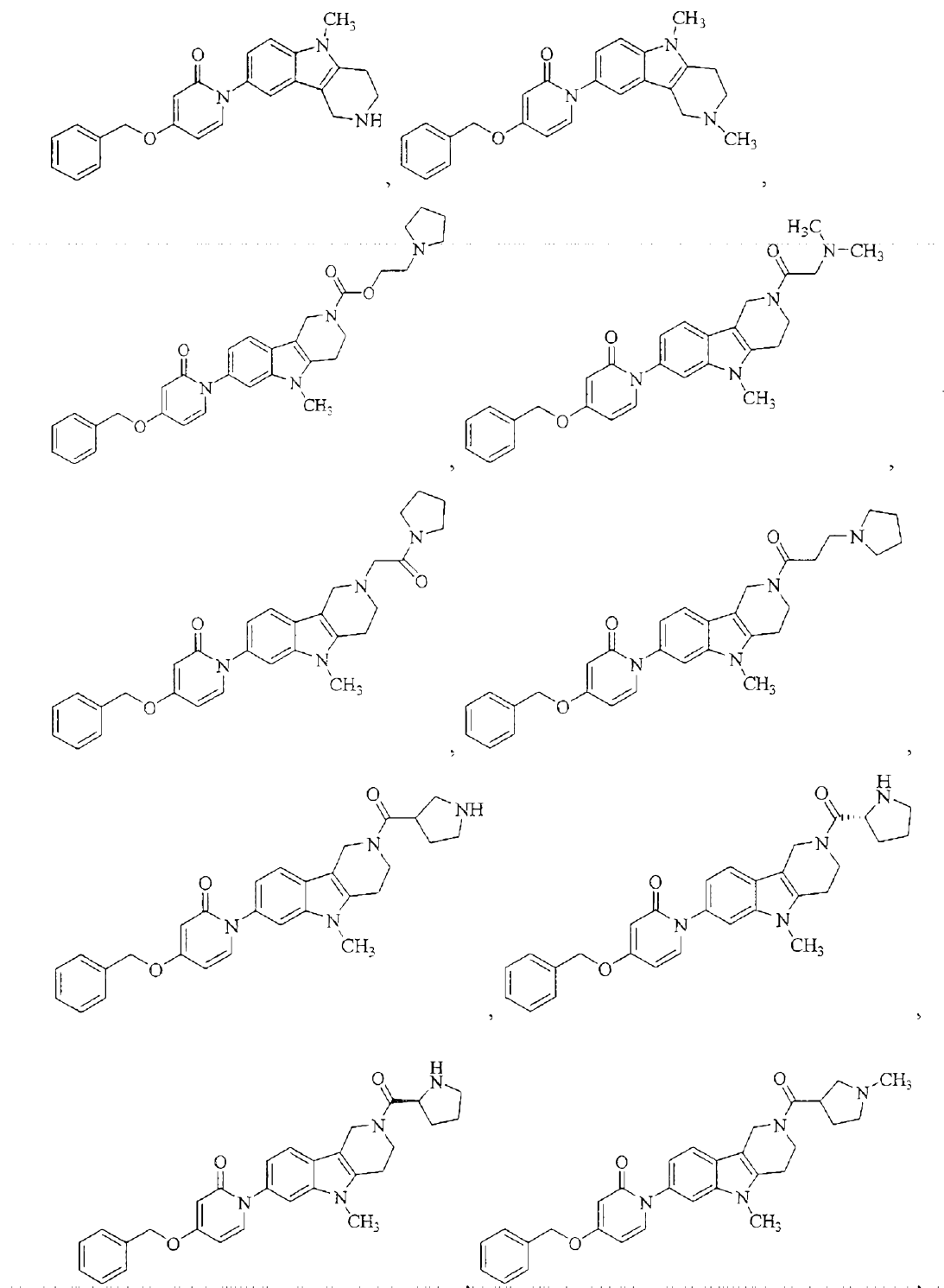
10

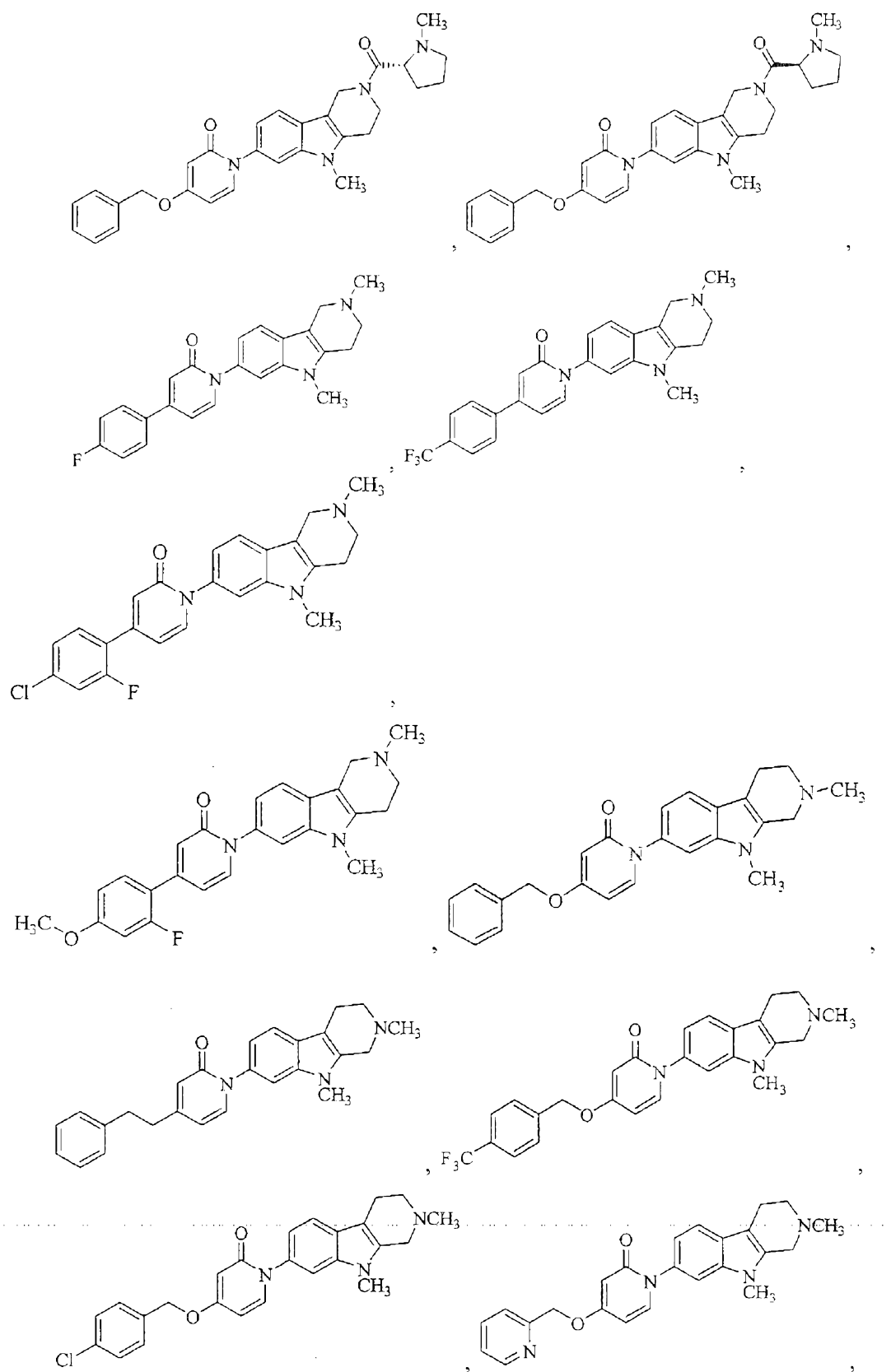
15

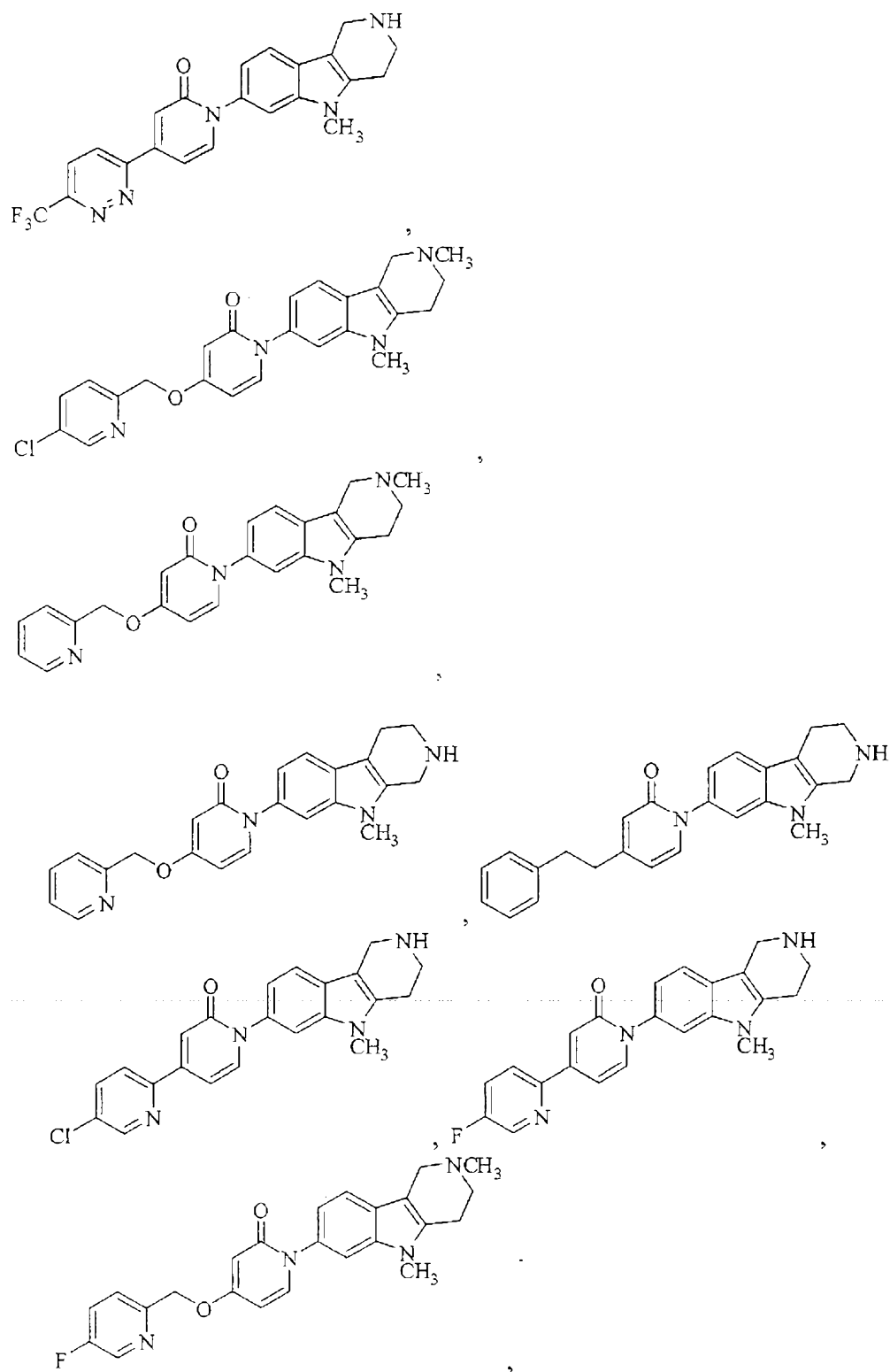
18. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado a partir de

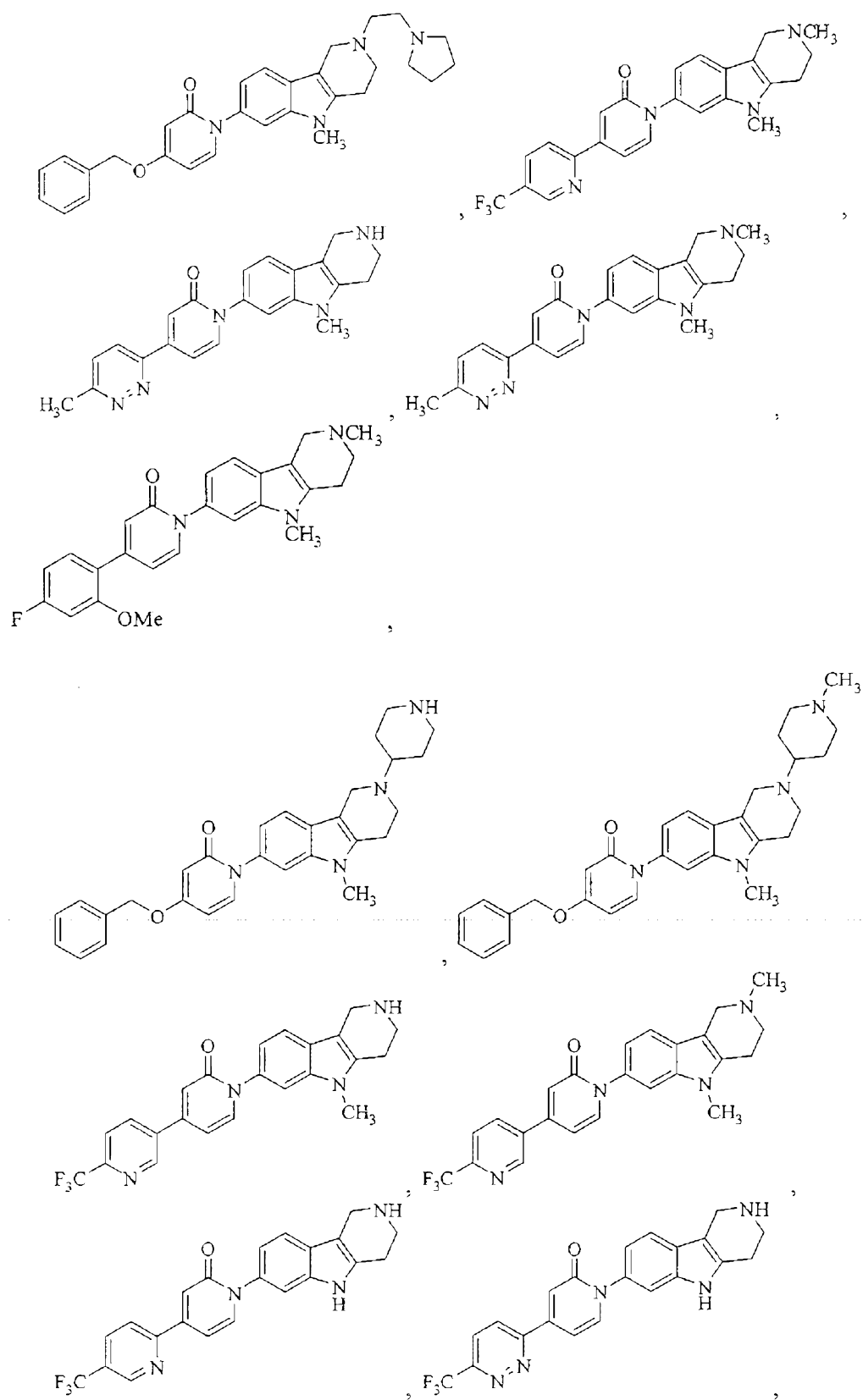


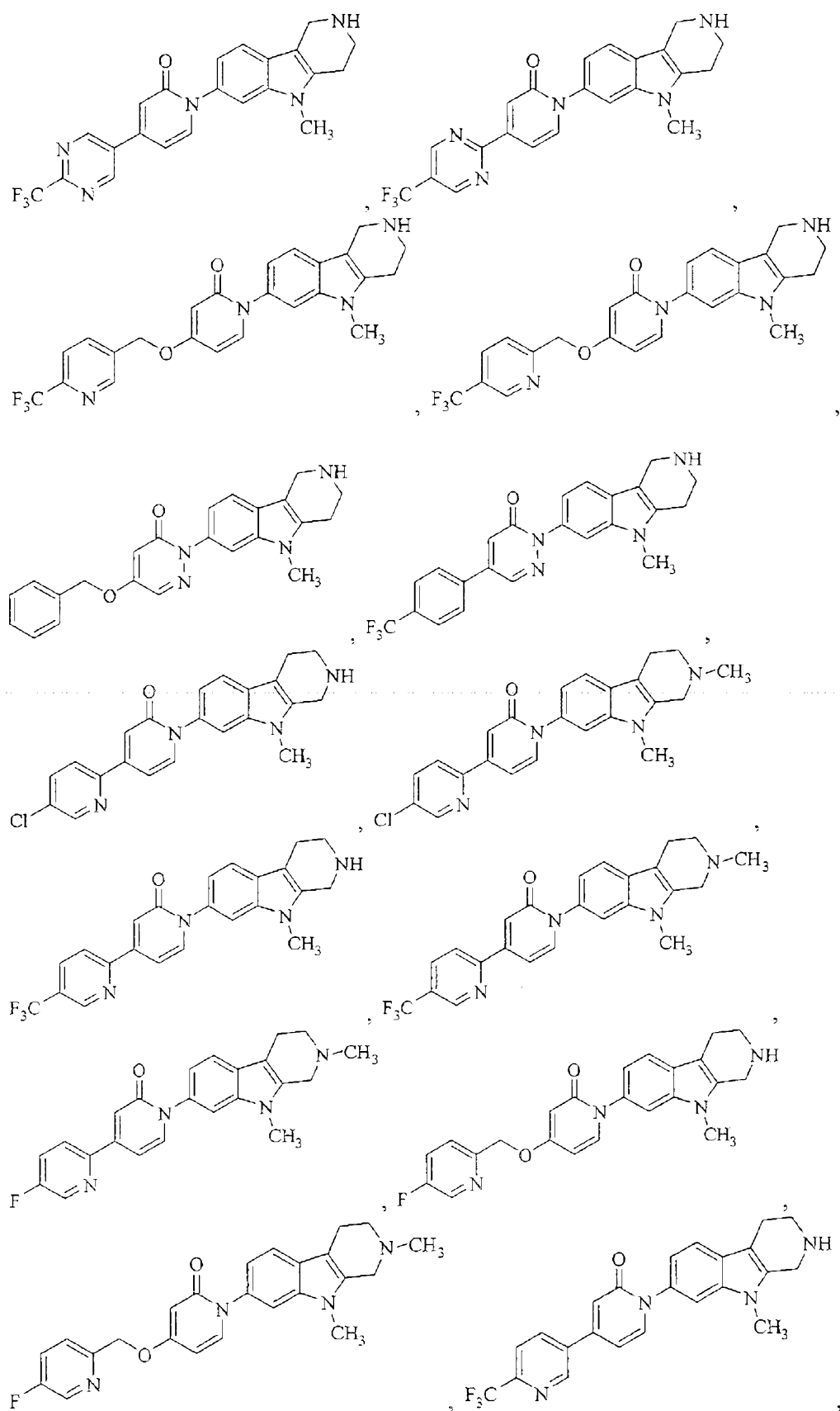


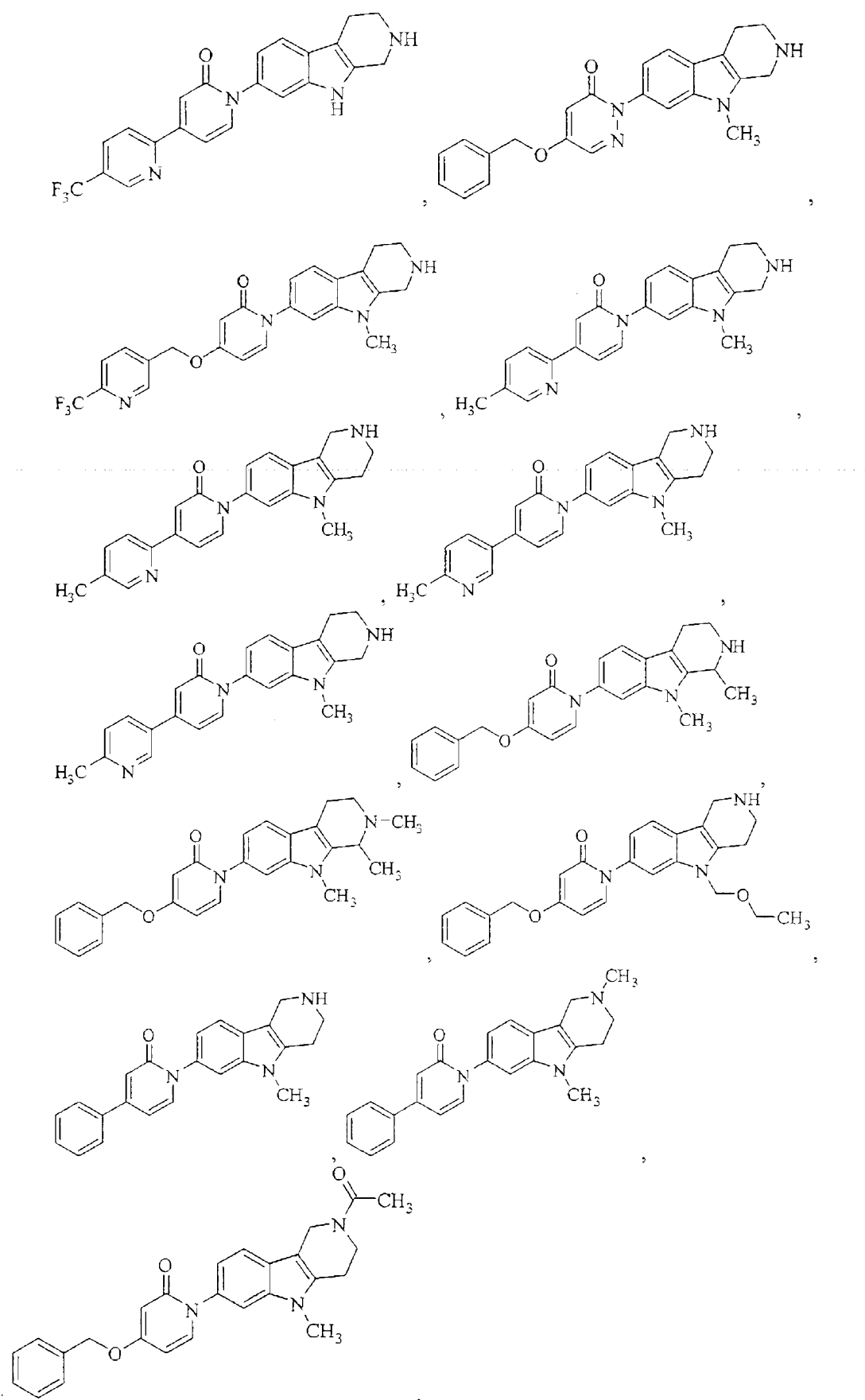


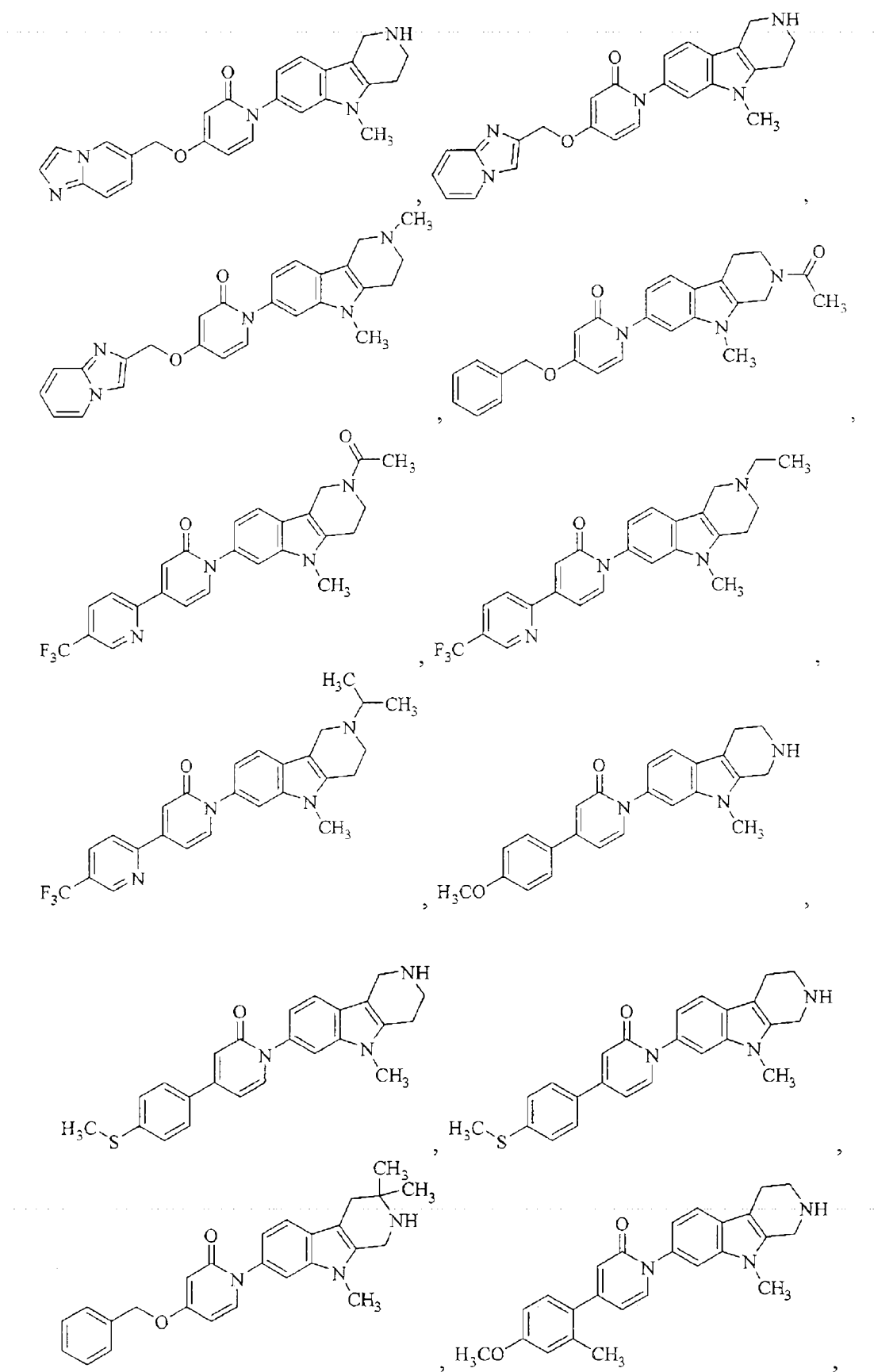


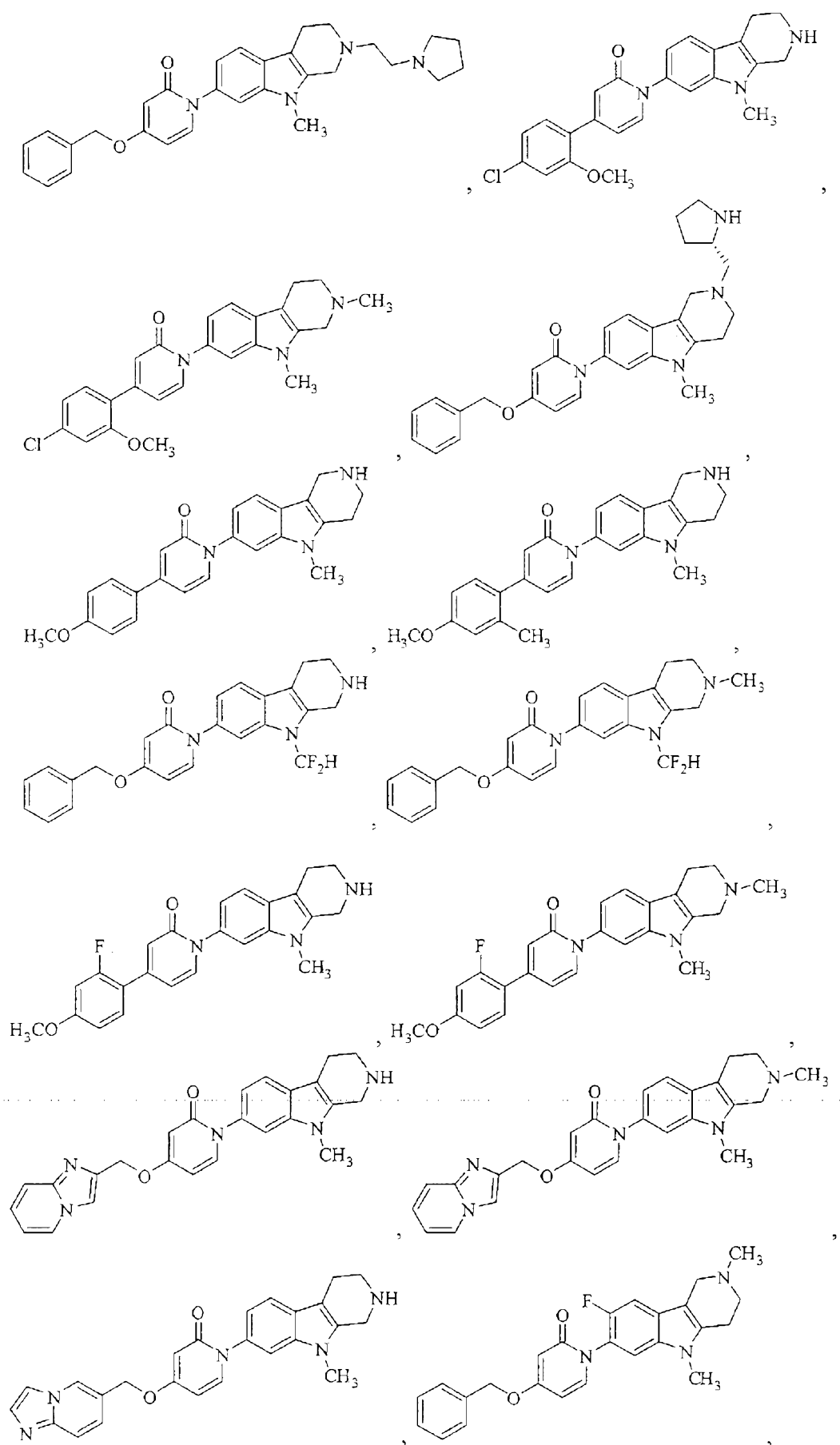


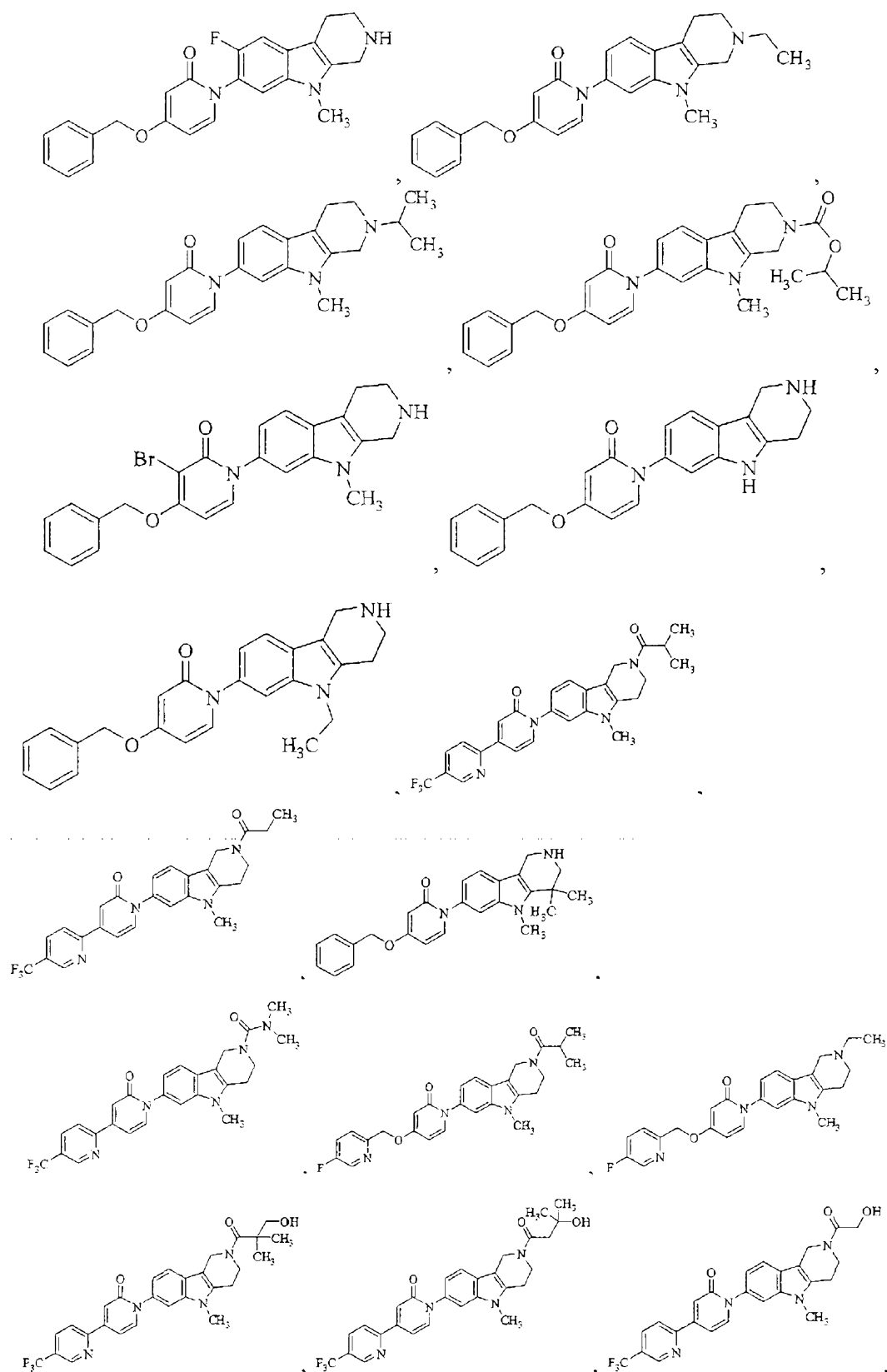


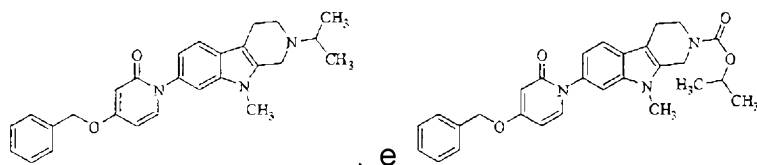




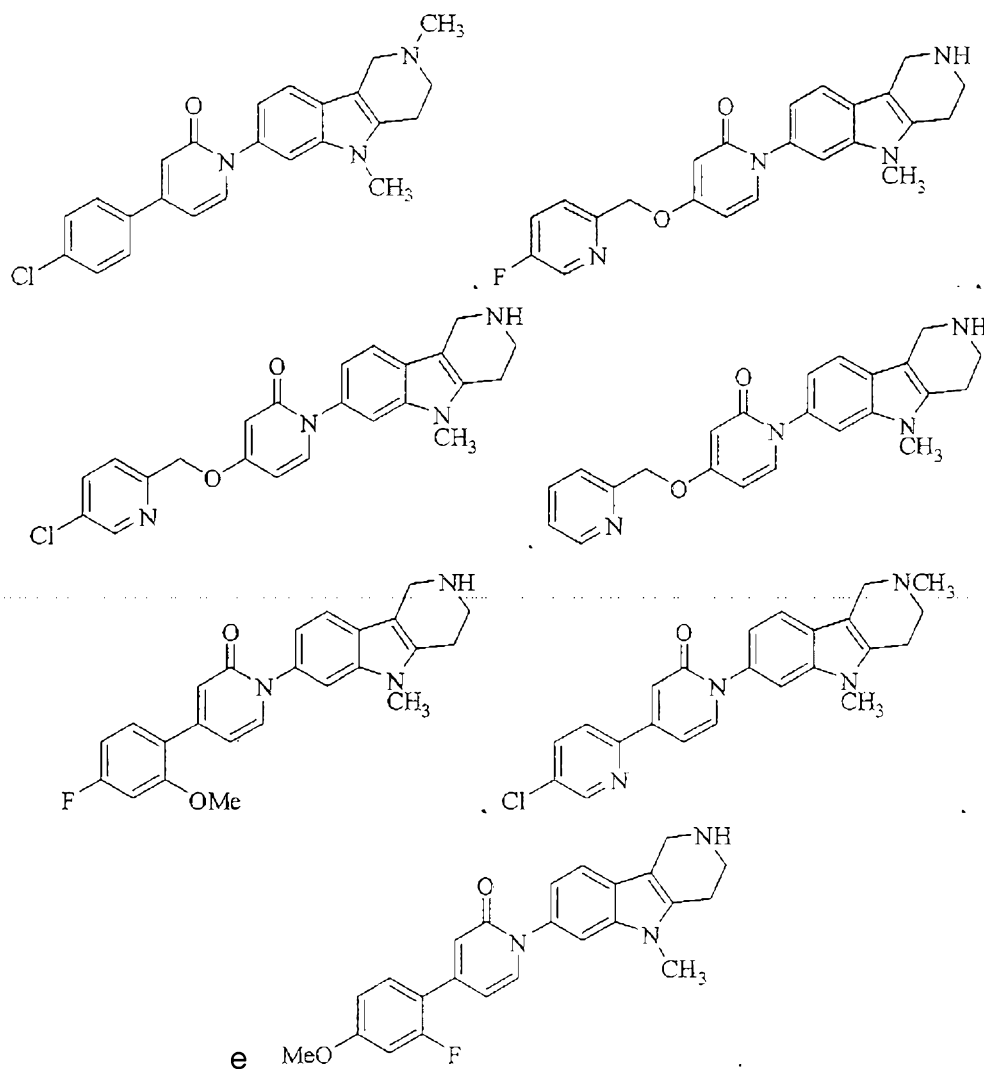








19. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado a partir de



20. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizado pelo fato de que pelo menos um de R^8 e R^9 é H.

5 21. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizado pelo fato de que pelo menos um de R^8 e R^9 é metila.

22. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizado pelo fato de que pelo menos um de R^{10} , R^{11} , R^{12} e R^{13} é metila ou hidroximetila.

23. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que G é -CH₂-NR⁵- ou -NR⁵-CH₂-;

R¹ e R⁵ são cada independentemente H ou metila;

R¹⁴ é H;

5 R¹⁵ é H ou halogênio;

B é fenila ou heteroarila; e

(a) quando L for -CH₂-O-, -CH₂CH₂-, ou -CH=CH-; então

R², R³, R⁴ são, cada um independentemente, selecionados de H, -O- C₁₋₆ alquila, -S- C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquila, halo, -CF₃, e -CN; ou

10 (b) quando L for uma ligação direta, R² é selecionado a partir de -O- C₁₋₆ alquila, -S- C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquila, Cl, Br, -CF₃ e -CN, e R³ e R⁴ são cada independentemente selecionados de H, -O- C₁₋₆ alquila, -S- C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquila, halo, -CF₃ e -CN;

em que heteroarila é um sistema de anel aromático monocíclico, bicíclico ou
15 tricíclico de 5 a 14 átomos consistindo em átomos de carbono e um a três heteroátomos selecionados do grupo de nitrogênio, oxigênio e enxofre.

24. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 23, caracterizado pelo fato de que o composto está em uma forma de sal farmaceuticamente aceitável.

20 25. Composto de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que o sal é um sal HCL.

26. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R⁵ é -C(=O)-NR¹⁹R²⁰.

25 27. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 26, e um veículo, excipiente, ou diluente farmaceuticamente aceitável do mesmo.

28. Uso de uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 26, caracterizado pelo fato de que é
30 para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento da obesidade em um paciente em necessidade de redução de obesidade.

29. Uso de uma quantidade eficaz de um composto como definido

em qualquer uma das reivindicações 1 a 26, caracterizado pelo fato de que é para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento da ansiedade em um paciente na necessidade de tal tratamento.

- 5 30. Uso de uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 26, caracterizado pelo fato de que é para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento da depressão em um paciente na necessidade de tal tratamento.

- 10 31. Uso de uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 26, caracterizado pelo fato de que é para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento da doença hepática gordurosa não alcoólica em um paciente na necessidade de tal tratamento.